CARMEN GINGHINĂ,
DRAGOȘ VINEREANU,
BOGDAN A. POPESCU
(SUB REDACȚIA)

Manual de CARDIOLOGIE

EDITURA MEDICALĂ

MANUAL DE CARDIOLOGIE

AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

CARMEN GINGHINĂ, DRAGOȘ VINEREANU, BOGDAN A. POPESCU

(SUB REDACȚIA)

MANUAL DE CARDIOLOGIE

AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

EDITORI ASOCIAȚI

DAN DOBREANU

DAN GAITĂ

ANTONIU PETRIȘ

DANA POP

EDITURA MEDICALĂ

BUCUREȘTI, 2020

EDITURA MEDICALĂ ESTE MARCĂ ÎNREGISTRATĂ A
S.C. EDITURA MEDICALĂ S.A.

Toate drepturile editoriale aparţin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicaţia este protejată integral de legislaţia internă şi internaţională. Orice valorificare a conţinutului în afara limitelor acestor legi şi a permisiunii editorilor este interzisă şi pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere - integrală sau parţială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, precum şi la stocarea şi prelucrarea în sistem electronic).

LUCRARE APĂRUTĂ CU SPRIJINUL SOCIETĂŢII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Manual de cardiologie al Societăţii Române de Cardiologie *I* sub redacţia:
Carmen Ginghină, Dragoş Vinereanu, Bogdan A. Popescu; editori asociaţi:
Dobreanu Dan, Gaiţă Dan, Petriş Antoniu, Pop Dana. - Bucureşti: Editura Medicală, 2020

Conţine bibliografie
ISBN 978-973-39-0880-7

I. Carmen Ginghină (red.)
II. Dragoş Vinereanu (red.)
III. Bogdan A. Popescu, (red.)
IV. Dan Dobreanu (ed.)
V. Dan Gaiţă (ed.)
VI. Antoniu Petriş (ed.)
VII. Dana Pop (ed.)

616

Redactor de carte: **ANDREI-VALENTIN BRÎNCUŞ**
Secretar de redacţie: **MARIA-ELENA NEAMŢ**
Coperta realizată de: **CARMEN GINGHINĂ, MIHAI ŞTEFĂNACHE**
Tehnoredactare computerizată: **MIHAI ŞTEFĂNACHE**

Tipar: **Printex srl,** Tel.: +40 251 580 431, www.printex.ro

AUTORI

ARSENESCU GEORGESCU CĂTĂLINA
medic cardiolog şi medicină internă
competenţă: stimulatoare cardiace,
profesor universitar emerit UMF
„Gr. T Popa" Iaşi,
doctor în medicină

BARTOŞ DANIELA
medic cardiolog şi medicină inlernă
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

BĂDILĂ ELISABETA
medic cardiolog şi medicină internă
conferenţiar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

BELADAN CARMEN CRISTIANA
medic cardiolog, şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

BENEDEK THEODORA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF Ştiinţe şi Tehnologie
„CE Palade" Târgu Mureş,
doctor în medicină

BOTEZATU BEATRICE SIMONA
medic cardiolog
asistent universitat;
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctorand

BUZAS ROXANA OANA
medic cardiolog şi medicină internă
şef de lucrări medicină internă,
UMF Victor Babeş Timişoara,
doc/or în medicină

BULCU FLORINA
medic medicină internă
asistent universitar
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

CĂLIN ANDREEA
medic cardiolog, şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

CHIONCEL OVIDIU
medic cardiolog, conferen/iar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

CHRISTODORESCU RUXANDRA
medic cardiolog şi medicină internă
şef de lucrări,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

CIMPOEŞU DIANA
medic de urgenţă
profesor universitar,
UMF „Gr. T Popa" Iaşi,
doctor în medicină

CINTEZĂ ELIZA
medic cardiolog, şef de lucrări,
Pediatrie, UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

CINTEZĂ MIRCEA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

CIOBANU ANDREEA
medic cardiolog şi medicină internă
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

CIUDIN RADU
medic cardiolog,
competenţă elec1roflziolog şi stimulatoare cardiace
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

COMAN MIRCEA IOAN
medic cardiolog, profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

COSTACHE IRINA IULIANA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universita,;
UMF „Gr. T. Popa" Iaşi,
doctor în medicină

COZMA DRAGOS
medic cardiolog,
competenţă cardiolog intervenţionist
conferenţiar universita,; UMF „Victor Babeş"
Timişoara,
doctor în medicină

DAN GHEORGHE
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

DARABONŢ ROXANA
medic cardiolog şi medicină internă
conferenţiar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

DELEANU DAN
medic cardiolog,
competenţă cardiologie intervenţională
Institutul de Urgenţă pentru Boli C-V
„Prof C.C. Iliescu" Bucureşti,
doctor în medicină

DIMULESCU DOINA
medic cardiolog
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

DOBREANU DAN
medic cardiolog şi medicină internă,
competenţă electrofiziologie şi dispozitive implantabile,
profesor,
UMF Ştiinţe şi Tehnologie
„GE Palade" Târgu Mureş,
doctor în medicină

DRĂGAN SIMONA
medic cardiolog şi medicină internă
profesa,;
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

DRĂGOESCU IOANA
medic cardiolog
asistent universitar,
UMF „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca,
doctor în medicină

DUMITRESCU ANDREEA
medic cardiolog,
competenţă cardiologie pediatrică,
Fundaţia Cardioprevent
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctorand cardiologie

ENACHE ROXANA
medic cardiolog
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

ENYEDI MIHALY
medic radiolog, imagistică medicală
şef de lucrări,
Catedra de Anatomie,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

FILIPESCU DANIELA
medic ATI
profesor universita1;
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

FJLIPOIU FLORIN
medic specialist radiodiagnostic
profesor universitar,
Catedra de Anatomie,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

GAIŢĂ DAN
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

GAŞPAR MARIAN
medic chirurgie cardiovasculară
profesor universita,;
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

GHIORGHIU LOREDANA
medic cardiolog
asistent universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctorand

GINGHINĂ CARMEN
medic cardiolog
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

GRECU MIHAELA
medic cardiolog,
competenţă electrofiziologie,
stimulatoare cardiace
institutul de Boli C-V Prof „G Georgescu" laşi,
doctor în medicină

GUŞEŢU GABRIEL
medic cardiolog şi medicină internă,
competenţă cardiologie intervenţională,
implant stimulatoare
UMF „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca,
doctor în medicină

GURZUN MARIA MAGDALENA
medic cardiolog
asistent universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

IANCU ADRIAN
medic cardiolog,
competenţă intervenţionist
profesor universitar,
UMF „Iuliu HaJieganu" Cluj Napoca,
doctor în medicină

ICĂ OANA MARIA
medic rezident chirurgie cardiovasculară
Institutul de Boli C-V Timişoara,
doctor în medicină

ILIESCU ANTON VLAD
medic chirurg cardiolog
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

ILIEŞIU ADRIANA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

IONAC ADINA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

IURCIUC MIRCEA
medic cardiolog şi medicină internă
şef de lucrări,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

IVAN VLĂDUŢ SABIN
medic medicină internă
asistent universitar,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

JURCUŢ RUXANDRA
medic cardiolog
conferenţiar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

LIGHEZAN DAN
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

MAGDA ŞTEFANIA LUCIA
medic cardiolog
şef lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

MANCAŞ SILVIA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

MATEI COSTEL
medic cardiolog
asistent universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

MEREUŢĂ ADRIAN
medic cardiolog,
competenţă cardiolog intervenţionist
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

MIHALCEA DIANA
medic cardiolog
asistent universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

MIHĂILĂ BĂLDEA SORINA
medic cardiolog
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

MITU FLORIN
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Gr. T. Popa" Iaşi,
doctor în medicină

MORNOŞ CRISTIAN
medic cardiolog,
competenţă cardiolog intervenţionist
conferenţiar universita1;
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

NOVEANU LAVINIA
medic explorări funcţionale
conferenţiar universitar,
Catedra de Fiziopatologie, UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

OLINIC DAN MIRCEA
medic cardiolog şi medicină internă
conferenţiar universita,;
UMF „Iuliu Haţleganu" Cluj Napoca,
doctor în medicină

ONOFREI (AURSULESEI) VIVIANA
medic cardiolog şi medicină internă
conferenţiar universita,;
UMF „Gr. T. Popa" laşi,
doctor în medicină

PANŢU COSMIN
medic radiolog,
imagistică medicală
şef de lucrări,
Catedra de Anatomie,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

PARASCA CĂTĂLINA ANDREEA
medic rezident cardiologie,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctorand

PĂTRAŞCU NATALIA
medic cardiolog şi medicină internă
asistent universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

PĂUN DIANA LORENA
medic endocrinolog
conferenţiar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor in medicină

PĂUNESCU ALINA
medic ATI
institutul de Urgenţă pentru Boli C-V „Prof. C. C. Jliescu" Bucureşti

POPARĂ VOICA ANA MARIA
medic specialist cardiolog
Spitalul de Urgenţă D,: Agrippa Ionescu,
doctor în medicină

POPESCU CATARINA ANDREEA
medic cardiolog
conferenţiar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

POPESCU A. BOGDAN
medic cardiolog
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

PETRESCU LUCIAN
medic cardiolog
profesor universitar,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctor în medicină

PETRIŞ ANTONIU OCTAVIAN
medic primar cardiolog
profesor universita1;
UMF „Gl. T Popa" Iaşi,
doctor în medicină

POP DANA
medic cardiolog
profesor universitar,
UMF „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca,
doctor în medicină

PREDESCU LUCIAN
medic cardiolog,
competenţă cardiolog intervenţionist
Institutul de Urgenţă pentru Boli C-V
„Prof C.C. Iliescu" Bucureşti,
doctorand în medicină

RIMBAŞ ROXANA
medic cardiolog
conferenţiar universita,;
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

ROŞCA MONICA
medic cardiolog
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

SCRIDON ALINA
medic primar cardiolog
profesor universitar,
UMF Ştiinţe şi Tehnologie
„G.E. Palade" Târgu Mureş,
doctor în medicină

SILIŞTE CĂLIN
medic cardiolog
conferenţiar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

SINESCU CRINA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

STĂNCIULESCU RĂZVAN
medic radiolog,
imagistică medicală
şef de lucrări,
Catedra de Anatomie, UMF
„Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

STOICESCU CLAUD.IU
medic cardiolog
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

ŞERBAN RĂZVAN CONSTANT.IN
medic cardiolog,
Institutul de Boli Cardiovasculare şi Transplant
Tâ,gu Mureş,
doctor în medicină

ŞTEFAN MIHAI
medic specialist ATI
Institutul de Urgenţă pentru Boli C-V
„Prof C.C. Iliescu" Bucureşti,
doctorand

ŞUŞ IOANA
medic cardiolog
asistent u11iversita1;
UMF şi Ştiinţe Tehnologice
„GE Palade" Târgu Mureş,
doctorand

TATU CH.ITOIU GABR.IEL
medi cardiolog
Spitalul de Urgenţe „Floreasca" Bucureşti,
doctor în medicină

TÎNŢ DIANA
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universita,;
Universitatea „Transilvania" Braşov,
doctor în medicină

TUDORANCEA IONUŢ
medic cardiolog şi medicină internă
asistent universitar,
UMF „Gr. T Popa" laşi,
doctor În medicină

UDROIU CRISTIAN
medic cardiolog,
competenţă cardiolog intervenţionist
Spitalul Universitar Bucureşti,
doctor în medicină

VĂTĂŞESCU RADU
medic cardiolog şi medicină internă,
competenţă electrofiziologie şi dispozitive cardiace
conferenţiar universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

VIDA-SIMITI LUMINIŢA ANIMARIE
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca,
doctor în medicină

VINEREANU DRAGOŞ
medic cardiolog şi medicină internă
profesor universitar,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

VINTILĂ ANA MARIA
medic cardiolog şi medicină internă
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

VINTILĂ VLAD DAMIAN
medic cardiolog şi medicină internă
şef de lucrări,
UMF „Carol Davila" Bucureşti,
doctor în medicină

VLADIANA TURI
medic cardiolog
asistent universitar,
UMF „Victor Babeş" Timişoara,
doctorand

ZDRENGHEA DUMITRU
medic cardiolog şi medicină internă
profesor emerit,
UMF „Iuliu Haţieganu" Cluj Napoca,
doctor în medicină

CUPRINS

INTRODUCERE 15

CAPITOLUL 1
NOŢIUNI DE ANATOMIE A CORDULUI 17
Enyedi Mihaly, Cosmin Panţu, Răzvan Stănciulescu, Florin Filipoiu

CAPITOLUL 2
FIZIOLOGIA APARATULUI CARDIOVASCULAR 37
Lavinia Noveanu, Alina Scridon

CAPITOLUL 3
NOŢIUNI DE GENETICĂ ÎN CARDIOLOGIE 63
Alina Scridon, Răzvan Constantin Şerban

CAPITOLUL 4
ECOCARDIOGRAFIA 79
Maria Magdalena Gurzun, Sorina Mihăilă Bă/dea, Bogdan A. Popescu

CAPITOLUL 5
ECOGRAFIA VASCULARĂ 99
Roxana Darabanţ, Andreea Călin, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 6
ALTE TEHNICI IMAGISTICE CARDIOVASCULARE (TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ CARDIACĂ, REZONANŢA MAGNETICĂ CARDIACĂ, IMAGISTICA NUCLEARĂ ÎN CARDIOLOGIE) 131
Theodora Benedek

CAPITOLUL 7
CARDIOLOGIA INVAZIVĂ (tehnici, indicaţii) 151
Dan Deleanu, Lucian Predescu

CAPITOLUL 8
ARITMOLOGIA INTERVENŢIONALĂ (tehnici, indicaţii) 171
Radu Vătăşescu, Mihaela Grecu, Dan Dobreanu

CAPITOLUL 9
REUMATISMUL ARTICULAR ACUT 189
Silvia Mancaş, Ana Maria Vintilă, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 10
VALVULOPATIILE MITRALE 201
Ştefania Magda, Andreea Ciobanu, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 11
VALVULOPATIILE AORTICE 225
Adriana Iliesiu, Andreea Catarina Popescu

CAPITOLUL 12
VALVULOPATIILE CORDULUI DREPT (tricuspidiene, pulmonare) **255**
Adina Jonac, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 13
PROTEZE VALVULARE **271**
Monica Roşca, Bogdan A. Popescu, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 14
CARDIOPATIILE CONGENITALE ALE ADULTULUI **295**
Eliza Cinteză, Andreea Dumitrescu, Ioan M. Coman

CAPITOLUL 15
ENDOCARDITA INFECŢIOASĂ **321**
Carmen Beladan, Simona Botezatu, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 16
HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ **341**
Elisabeta Bădilă, Dana Bartoş

CAPITOLUL 17
HIPERTENSIUNILE ARTERIALE SECUNDARE **361**
Irina Iuliana Costache, Cătălina Arsenescu Georgescu, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 18
FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI (evaluare şi management) **383**
Dan Gaiţă, luminita Vida-Simiti

CAPITOLUL 19
ATEROSCLEROZA **395**
Dan Lighezan, Mircea lurciuc, Dragoş Vinereanu, Roxana Oana Buzaş, Vlad Sabin Ivan

CAPITOLUL 20
BOALA CORONARIANĂ CRONICĂ (angina stabilă, forme nedureroase de boală coronariană) **411**
Adrian Mereuţă, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 21
SINDROAME CORONARIENE ACUTE CU SUPRADENIVELARE DE ST **431**
Cristian Mornoş, Lucian Petrescu, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 22
SINDROAME CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE ST **449**
Dan Olinic, Claudiu Stoicescu, Cristian Udroiu

CAPJTOLUL 23
TULBURĂRILE DE RITM **467**
Călin Silişte, Gheorghe A. Dan, Dan Dobreanu

CAPITOLUL 24
TULBURĂRILE DE CONDUCERE, STIMULAREA ELECTRICĂ CARDIACĂ (temporară şi permanentă) **509**
Dragoş Cozma, Gabriel GuşeJu, Joana Şuş, Dan Dobreanu

CAPITOLUL 25
MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ **525**
Radu Ciudin, Dan Dobreanu

CAPITOLUL 26
RESUSCITAREA CARDIOPULMONARĂ, SINDROMUL POST-RESUSCITARE, ASPECTE ETICE ALE RESUSCITARII **541**
Antoniu Petriş, Diana Cimpoeşu, Dan Dobreau

CAPITOLUL 27
MIOCARDITELE **563**
Ruxandra Christodorescu, Florina Bufeu

CAPITOLUL 28
CARDIOMIOPATIILE DILATATIVE **581**
Ruxandra Jurcuţ, Bogdan A. Popescu

CAPITOLUL 29
CARDIOMIOPATIILE HIPERTROFICE **595**
Vlad Vintilă, Bogdan A. Popescu, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 30
CARDIOMIOPATIILE RESTRICTIVE **617**
Ruxandra Jurcuţ, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 31
CARDIOMIOPATIILE ARITMOGENE **633**
Roxana Rimbaş, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 32
BOLILE PERICARDIULUI **653**
Andreea Călin, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 33
TUMORI CARDIACE **683**
Carmen Beladan, Simona Botezatu, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 34
HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ **697**
Roxana Enache, Ioan M. Coman, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 35
TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR **727**
Antoniu Petriş, Carmen Beladan, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 36
CORDUL PULMONAR CRONIC **747**
Dana Pop, Joana Drăgoescu, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 37
INSUFICIENŢA CARDIACĂ ACUTĂ **761**
Ovidiu Chioncel, Crina Sinescu

CAPITOLUL 38
INSUFICIENŢA CARDIACĂ CRONICĂ 785
Doina Dimulescu, Mircea Cinteză, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 39
ŞOCUL CARDIOGEN **809**
Adrian Iancu, Gabriel Talu-Chiţoiu

CAPITOLUL 40
BOLILE AORTEI TORACICE **825**
Vlad Iliescu, Cătălina Paraşca

CAPITOLUL 41
BOLILE ARTERELOR PERIFERICE **845**
Vivina Onofrei (Aursulesei), Ionuţ Tudorancea

CAPITOLUL 42
BOLILE VENELOR **865**
Costel Matei, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 43
TRAUMATISMELE CARDIOVASCULARE **885**
Diana Ţînţ, Carmen Ginghină

CAPITOLUL 44
CORDUL ATLETULUI **899**
Loredana Gheorghiu, Ştefania Magda, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 45
DETERMINĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE ENDOCRINE ŞI HEMATOLOGICE ... **917**
Diana Lorena Păun, Diana Mihalcea, Dragoş Vinereanu

CAPITOLUL 46
COMPLICAŢIILE CARDIOVASCULARE ALE TRATAMENTULUI ONCOLOGIC **939**
Carmen Ginghină, Anca Papară-Voica

CAPITOLUL 47
MODIFICĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN SARCINĂ **957**
Natalia Pătraşcu, Bogdan A. Popescu

CAPITOLUL 48
PATOLOGIA CORDULUI OPERAT **977**
Marian Gaşpar, Oana Maria Jcă

CAPITOLUL 49
EVALUAREA PACIENTULUI CARDIAC ÎNAINTE DE CHIRURGIA NON-CARDIACĂ **991**
Mihai Ştefan, Alina Păunescu, Daniela Filipescu

CAPITOLUL 50
RECUPERAREA CARDIOVASCULARĂ **999**
Florin Mitu, Dumitru Zdrenghea

CAPITOLUL 51
NOŢIUNI DE EPIDEMIOLOGIE A BOLILOR CARDIOVASCULARE **1015**
Simona Drăgan, Vladiana Turi

INTRODUCERE

Motto:
„Nu există
prieten
la fel de loial
ca o carte"
Ernest Hemingway

Să încerci a scrie, a „aduna" o Carte de Cardiologie - **continuă să fie un act de mare curaj.**

Să încerci a scrie o Carte de Cardiologie pentru medicii care vor concura la examenul de rezidenţial şi să sintetizezi datele astfel încât ele să le fie de folos celor care îşi vor încheia specialitatea - **este un act de mare anvergură!**

Cum am gândit această Carte, cum am „reprimat" .fascinaţia teoriei, cum am expus experienţa directă, cum am îmbinat termenii aparent „prăfuiţi" ai medicinii clinice cu limbajul tehnic şi impactul vizual al imagisticii de ultimă oră?

Am reuşit „utilizându-i" ca autori pe diverşii medici specialişti de pe întreg cuprinsul ţării, având „în spatele lor" profesorii care au iniţiat publicarea cărţilor de învăţătură (B. Theodorescu, C. C. Iliescu, L. Gherasim, C. Carp, E. Apetrei..) şi adăugându-i pe doctorii tineri specialişti care au contribuit la un suflu nou al cărţii...

Astfel sperăm că **„modestia"** *acestor autori - însemnând a avea bun-simţ, a nu te erija in atoate-cunoscător, a nu minimaliza opinia altora şi* **„mândria"** *lor, izvorâtă din har şi tradiţie - a dat valoare cărţii.*

Ce am schimbat?

- Am **adăugat** *capitole noi cărţii (de pildă „Fiziologia aparatului cardiovascular", „Noţiuni de genetică în cardiologie", „Aritmologia intervenţională", „Complicaţii cardivasculare ale tratamentului oncologic", „Patologia cordului operat");*

- Am **re-compus** *unele părţi (ca de exemplu „Alte tehnici imagistice cardiovasculare", „Cardiopatiile congenitale ale adultului", „Moartea subită cardiacă", „Determinări cardiovasculare în bolile endocrine şi hematologice");*

- Am **schimbat** *mult o serie de capitole corespunzător descoperirilor ştiinţtfice şi noilor ghiduri;*

- Am **„desfiinţat"** *unele părţi (ca de exemplu „Alegerea metodei de evaluare a bolnavilor") considerându-le depăşite;*

Am **renunţat** *La prezentările de cazuri pentru a face mai simplu şi mai uşor de urmărit evoluţia bolnavilor.*

În vremurile actuale - în care se pare că pandemia de coronavirus domină patologia, în care impunerea supremaţiei ghidurilor apare ca o formă de globalizare care **„şterge"** *deosebirile, această carte va trăi prin particularităţile experienţei noastre de cardiologi citiţi şi instruiţi la patul bolnavului...*

AUTORII

CAPITOLUL

1

Noţiuni de anatomie a cordului

Pericardul 17
Cordul 18
Configuraţie externă 18
Atriul drept 20
Ventriculul drept 22
Atriul stâng 23
Ventriculul stâng 24
Valva tricuspidă 25
Valva mitrală 25
Valva aortică 26
Valva pulmonară 27
Scheletul fibros al inimii 28
Sistemul excitoconductor al inimii 28
Arterele cordului 30
Artera coronară stângă 30
Artera coronară dreaptă 31
Venele cordului 32
Limfaticele cordului 33
Inervaţia extrinsecă a cordului 33
Proiecţia inimii, a pericardului şi a zonelor de auscultaţie cardiacă 33
Proiecţia orificiilor inimii 34
Bibliografie 35

PERICARDUL

Pericardul este structura membranară fibro-seroasă care înconjoară inima. El este situat în mediastinul mijlociu şi este format din:

- Pericardul fibros, la exterior;
- Pericardul seros, la interior.

Raporturile pericardului:

Anterior:

- Peretele anterior al toracelui;
- Recesurile pleurale costo-mediastinale cu prelungirile pulmonare corespunzătoare;
- Ligamentele stemo-pericardice.

Lateral:

- Faţa mediastinală a pulmonilor;
- Nervii frenici;
- Vasele pericardico-frenice.

Posterior:

- Esofagul toracic;
- Nervii vagi şi plexul vagal periesofagian;
- Bronhiile principale;
- Aorta descendentă toracică.

Inferior:

- Diafragma toraco-abdominală.

Superior:

- Bifurcaţia traheei;
- Vena brahiocefalică stângă;
- Crosa aortei, unde se continuă cu adventicea vaselor mari.

Pericardul fibros are formă generală de trunchi de con, cu baza mică orientată superior şi baza mare orientată inferior. Este format din fibre de colagen şi elastice dispuse în două straturi:

- La exterior sunt fibre longitudinale, ce se întind între baza mică şi baza mare a pericardului;

- La interior sunt fibre circulare, dispuse orizontal, perpendicular pe primele.

Pericardul seros este format din două foiţe:

- Foiţa parietală, ce tapetează la interior pericardul fibros;
- Foiţa viscerală, numită şi epicard, ce acoperă miocardul.

Cele două foiţe se continuă una cu cealaltă la baza cordului. Linia de reflexie a celor două foiţe delimitează la baza cordului doi pediculi:

- Anterior se găseşte pedicului arterial, format de aorta ascendentă şi de trunchiul pulmonar;
- Posterior se găseşte pedicului venos, format de venele cave superioară şi inferioară precum şi de cele patru vene pulmonare: vena pulmonară superioară stângă, vena pulmonară inferioară stângă, vena pulmonară superioară dreaptă şi vena pulmonară inferioară dreaptă.

Elementele pediculului venos sunt situate la distanţă unul de celălalt, astfel încât Iinia de reflexie a pericardului seros ce mulează acest pedicul are forma generală a literei „T" culcat.

La baza cordului reflexia foiţelor pericardului seros determină apariţia a două sinusuri:

- Sinusul transvers, situat superior, între pedicului arterial şi partea anterioară a pediculului venos;
- Sinusul oblic, situat posterior, delimitat superior de ramura orizontală şi la dreapta de ramura verticală a pediculului venos. Dacă introducem mâna sub cord, ne aflăm în sinusul oblic.

Vascularizaţia arterială a pericardului este asigurată de:

- Artera toracică internă, în special prin ramura pericardico-frenică;
- Arterele frenice superioare;
- Arterele bronşice;
- Arterele esofagiene.

Drenajul sângelui venos se realizează către:

- Vena toracică internă;
- Vena frenică superioară;
- Venele azygos şi hemiazygos;
- Venele brahiocefalice dreaptă şi stângă.

Inervaţia pericardului fibros şi a foiţei parietale a pericardului seros este realizată de:

- Nervii frenici;
- Nervii vagi;
- Sistemul nervos simpatic toracal.

Inervaţia foiţei viscerale a pericardului seros (epicardului) este realizată de *ramuri din plexul cardiac.*

CORDUL

CONFIGURAŢIE EXTERNĂ

Cordul este un organ musculo-cavitar situat în mediastinul mijlociu, în torace, cu rol de pompă aspiro-respingătoare a sângelui, ce lucrează simultan pe două circuite. Cordul conţine patru cavităţi: două atrii şi două ventricule.

Cordului îi descriem: o faţă stemo-costală, o faţă pulmonară, o faţă diafragmatică, o margine dreaptă, o bază şi un vârf.

Mărimea cordului este aproximativ egală cu mărimea pumnului drept al respectivei persoane, având aproximativ următoarele diametre:

- Diametrul longitudinal 8,5-9 cm, măsurat de la originea aortei până la vârful inimii;
- Diametrul transversal 9,2-10,5 cm, măsurat în partea inferioară a ventriculilor;
- Grosimea 6-7 cm, măsurată la baza ventriculilor, între originea aortei şi faţa diafragmatică.

Axul inimii se întinde între bază şi vârf şi are direcţie oblică, fiind orientat faţă de planurile carteziene la aproximativ 45 de grade anterior, inferior şi la stânga, cu mari variaţii individuale.

Pe suprafaţa cordului se identifică un şanţ circular incomplet ce separă etajul atrial de cel ventricular, numit şanţ coronar, ce este împărţit într-un segment drept şi altul stâng de:

- Emergenţa aortei şi a trunchiului pulmonar, pe faţa stemo-costală;

- Intersecţia cu şanţul interventricular posterior, pe faţa diafragmatică.

Şanţul coronar se întinde pe faţa stemo-costală de la stânga emergenţei trunchiului pulmonar şi se continuă între auriculul stâng şi peretele ventriculului stâng, trecând astfel pe faţa pulmonară. Aici are traiect posterior şi inferior, ajungând pe faţa diafragmatică, pe care o străbate de la stânga la dreapta. Depăşeşte limita dintre cavităţile stângi şi drepte şi se continuă între peretele ventriculului drept şi al atriului drept. Ulterior intersectează marginea dreaptă a cordului şi revine pe faţa sterno-costală, pentru a ajunge la dreapta emergenţei aortei.

Şanţul coronar conţine:

- în partea stângă artera coronară stângă şi artera circumflexă, însoţite de segmentul terminal al venei mari a inimii şi de sinusul coronar;

- în partea dreaptă artera coronară dreaptă şi vena mică a inimii.

Faţa stemo-costală este orientată anterior şi are raport cu sternul, cu cartilajele costale şi cu arcurile anterioare ale coastelor. Această faţă este reprezentată în treimea superioară de peretele atriilor iar în două treimi inferioare de peretele ventricular, în special al ventriculului drept. Pe această faţă, peretele ventriculilor este separat de şanţul interventricular anterior, care începe de la stânga infundibulului pulmonar şi ajunge până la nivelul marginii drepte a cordului, la 1-2 centimetri la dreapta vârfului inimii. Prin şanţ sau uşor la stânga lui trec artera interventriculară anterioară şi vena mare a inimii.

În partea superioară a feţei costale, în vecinătatea bazei cordului se observă două prelungiri atriale, numite urechiuşe sau auricule: drept şi stâng. Acestea sunt dispuse superior de şanţul coronar şi înconjoară parţial pedicul arterial al cordului, formând *corona cordis.*

Faţa pulmonară se mai numeşte şi marginea obtuză a cordului, este situată la stânga, are raport cu faţa mediastinală a plămânului stâng, pe care lasă impresiunea cardiacă şi este formată în cea mai mare parte de peretele ventriculului stâng.

Faţa diafragmatică este situată inferior, este plană, orientată aproximativ orizontal şi are raport cu centrul tendinos al diafragmului. Această faţă este formată în principal de peretele ventriculului stâng, în mai mică măsură de peretele ventriculului drept şi posterior de şanţul coronar de o mică parte formată de atrii. Limita dintre cei doi ventriculi este reprezentată pe faţa diafragmatică de şanţul interventricular posterior, prin care trec artera interventriculară posterioară şi vena medie a cordului. Şanţul interventricular posterior se întinde de la intersecţia cu şanţul coronar, (intersecţie numită crucea cordului) până la marginea dreaptă a cordului, în adiacenţa vârfului inimii, corespunzător incizurii vârfului inimii.

Marginea dreaptă a inimii se mai numeşte marginea ascuţită sau marginea acută, datorită aspectului pe care îl are la cadavru. Ea corespunde peretelui cavităţilor drepte şi separă faţa stemo-costală de faţa diafragmatică. Marginea dreaptă se întinde de la vărsarea venei cave inferioare în atriul drept până la vârful inimii, în adiacenţa căruia prezintă incizura vârfului inimii, unde intersectează şanţurile interventriculare anterior şi posterior.

Baza inimii este orientată superior şi posterior, având raport cu atriul stâng, nervii vagi, bifurcaţia traheei şi bronhiile principale. Este formată în cea mai mare parte de peretele posterior al atriului stâng, în care se varsă cele patru vene pulmonare şi de peretele părţii sinusale a atriului drept. Limita dintre cele două atrii este dificil de identificat şi poartă numele de şanţ interatrial.

Vârful inimii este orientat anterior, inferior şi la stânga, având raport cu peretele anterior al hemitoracelui stâng şi cu marginea anterioară a plămânului stâng. El poate avea aspect variabil şi poate corespunde fie ventriculului

stâng, fie ambilor ventriculi, situaţie în care prezintă incizura vârfului inimii.

ATRIUL DREPT

Este cavitatea inimii ce formează partea dreaptă a reliefului radiologic al cordului şi care primeşte sângele venos provenit din marea circulaţie.

Este poziţionat:

- anterior şi la dreapta faţă de atriul stâng;
- posterior şi puţin superior faţă de ventriculul drept.

Cavitatea atriului drept are formă aproximativ sferică şi prezintă o prelungire anterioară, numită auricul drept (urechiuşă dreaptă).

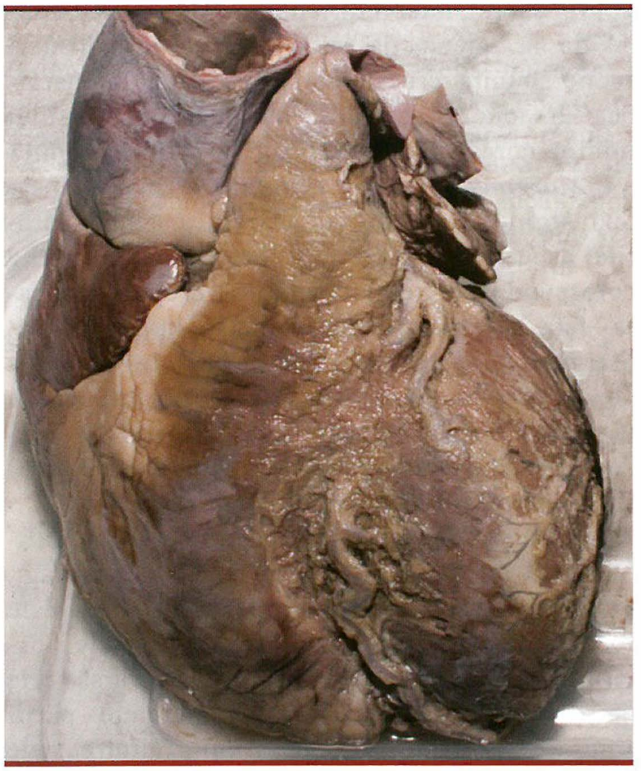


Figura 1. - Vedere anterioară a feţei stemocostale a inimii. Artera interventriculară anterioară coboară prin şanţul omonim, trecând pe sub o punte miocardică. La baza inimii între cele două urechiuşe atriale se găsesc: trunchiul arterei pulmonare (anterior şi la stânga) şi aorta ascendentă (posterior şi la dreapta) (Poze de anatomie din colecţia Prof. Dr. Florin Filipoiu).

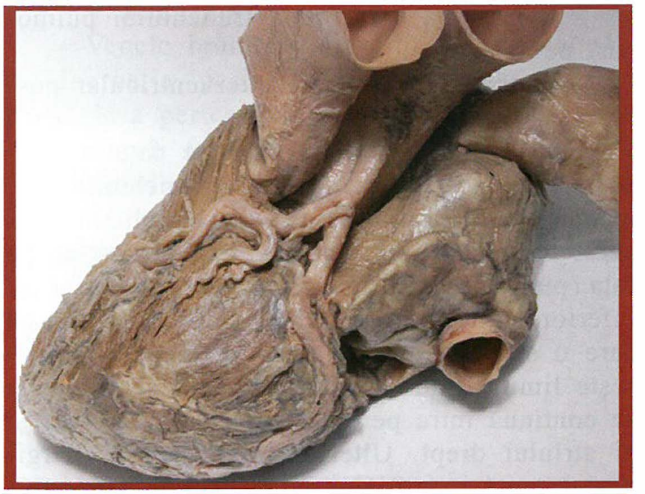


Figura 2. - Vedere dinspre stânga a feţei obtuze a inimii. Artera coronară stângă se bifurcă în două ramuri - artera circumflexă şi artera interventriculară anterioară. Din artera interventriculară anterioară se desprind arterele diagonale DI şi D2. Artera circumflexă coboară pe faţa diafragmatică a ventriculului stâng.

Figura 3. - Vedere dinspre dreapta a feţei stemocostale a inimii. Marginea dreaptă a inimii este intersectată de jumătatea dreaptă a şanţului coronar ce conţine artera coronară dreaptă. În şanţul interventricular anterior coboară o arteră interventriculară anterioară de mici dimensiuni, ce nu ajunge până la vârful inimii. La baza piramidei ventriculare se observă *corona cordis,* unde între cele două urechiuşe atriale apar originile celor două vase mari. Anterior şi la stânga este originea arterei pulmonare. Remarcaţi conturul extern al unui sinus valvular de la nivelul valvei pulmonare. Posterior şi la dreapta este aorta ascendentă.

Din punct de vedere embriologic, atriul drept prezintă două părţi:

- o parte sinusală, posterioară, ce provine din cornul drept al sinusului venos, denumită şi *sinus venarum,* situată între ostiile celor două vene cave;

- o parte anterioară ce provine din atriul primitiv.

Limita dintre cele două părţi este reprezentată la suprafaţa externă de un şanţ puţin adânc, orientat aproximativ longitudinal, numit *şanţ terminal* iar în interior de o proeminenţă cu aceeaşi orientare, numită *creastă terminală.* Aceasta se întinde între partea superioară a septului interatrial şi extremitatea dreaptă a valvulei venei cave inferioare, trecând anterior şi la dreapta orificiului venei cave superioare şi respectiv la dreapta orificiului venei cave inferioare, ajungând până la extremitatea dreaptă a valvulei venei cave inferioare.

La interior:

- peretele părţii sinusale este neted şi prezintă în spaţiul dintre orificiile celor două vene cave o proeminenţă endocardică numită *tubercul intervenos,* ce are rolul de a dirija fluxul sanguin în viaţa intrauterină astfel: sângele provenit din vena cavă inferioară preponderent către orificiul interatrial iar cel provenit din vena cavă superioară preponderent către orificiul atrioventricular drept;

- peretele părţii provenite din atriul primitiv prezintă muşchi dispuşi în formă de dinţi de pieptene, numiţi *muşchi pectinaţi,* ce sunt orientaţi perpendicular pe direcţia crestei terminale. Aceştia se întind anterior de creasta terminală, către orificiul atrioventricular drept şi se continuă sub formă de reţea pe peretele auriculului drept.

Peretele postero-lateral stâng al atriului drept este format de *septul interatrial.* Acesta prezintă în partea postero-inferioară o depresiune, numită *fosa ovală,* la nivelul căreia peretele este subţiat. Anterior, superior şi posterior de fosa ovală se observă o creastă proeminentă, denumită *limbul fosei ovale.* Uneori persistă în aria fosei ovale o comunicare interatrială, mai frecvent întâlnită în porţiunea superioară.

Vestibulul tricuspidian reprezintă porţiunea din podeaua atriului drept ce înconjoară orificiul tricuspidian. În partea lui stângă se defineşte *trigonul lui Koch,* ce reprezintă proiecţia intraatrială dreaptă a nodulului atrioventricular.

Trigonul lui Koch are următoarele limite:

- Inserţia cuspidei septale a valvei tricuspide;

- Inserţia valvei sinusului coronar;

- Un fascicul fibros subendocardic denumit *tendonul lui Todaro* ce uneşte cele două structuri şi se inseră cel mai frecvent pe trigonul fibros drept.

Anterior de trigonul lui Koch, vestibulul tricuspidian prezintă o mică porţiune membranoasă, numită *sept atrioventricular membranos,* ce separă atriul drept de ventriculul stâng. Acesta este situat:

- pe partea dreaptă superior de inserţia cuspidei septale a tricuspidei. Aceasta îl separă de septul interventricular membranos;

- pe partea stângă inferior de comisura valvelor coronariană dreaptă şi noncoronariană ale aortei.

Anterior, atriul drept prezintă o prelungire în deget de mănuşă, dispusă deasupra părţii drepte a şanţului coronar, numită auricul drept (urechiuşă dreaptă). Acesta este mai lăţit şi mai puţin alungit comparativ cu cel stâng şi are perete neregulat prin prezenţa muşchilor pectinaţi.

Comunicările atriului drept:

- cu *vena cavă superioară,* prin orificiul venei cave superioare, situat superior şi posterior (în vecinătatea ostiului venei cave superioare, la stânga şi anterior de acesta se găseşte nodulul sinoatrial).

- cu *vena cavă inferioară,* prin orificiul venei cave inferioare, situat inferior şi posterior. Orificiul poate fi obturat incomplet de o valvulă semilunară, numită valvula venei cave

inferioare sau valvula lui Eustachio. Aceasta derivă din valva dreaptă a sinusului venos embrionar, are dimensiuni variabile putând lipsi iar uneori poate fi exuberantă, perforată sau de forma unor fascicule endocardice anastomozate, şi poartă numele de reţea Chiari.

- cu *sinusul coronar,* ce se deschide în partea inferioară a peretelui posterior, între ostiul venei cave inferioare şi orificiul tricuspidian (inferior de creasta terminală). Acesta poate fi parţial închis de valvula sinusului coronar sau valvula lui Thebessius, ce derivă tot din valva dreaptă a sinusului venos embrionar.

- cu *ventriculul drept,* prin orificiul atrioventricular drept, ce este închis de valva atrioventriculară dreaptă - valva tricuspidă.

VENTRICULUL DREPT

Este cavitatea cordului situată cel mai anterior (anterior şi la dreapta faţă de ventriculul stâng).

Ventriculul drept are forma unei piramide aplatizate, mulate pe ventriculul stâng, cu vârful orientat către vârful inimii şi baza în dreptul orificiului atrioventricular drept. Peretele anterior corespunde feţei stemo-costale a cordului, peretele postero-inferior feţei diafragmatice iar peretele stâng este format de septul interventricular, ce este convex, proeminând către lumenul ventriculului drept.

Peretele septal prezintă în porţiunea postero-superioară o mică zonă cu structură membranoasă, numită sept interventricular membranos, situată:

- pe faţa dreaptă a septului interventricular: inferior de inserţia cuspidei septale a tricuspidei;

- pe faţa stângă a septului interventricular: inferior de comisura valvelor coronariană dreaptă şi noncoronariană ale aortei.

Pereţii ventriculului drept au suprafaţa neregulată, accidentată, prin prezenţa de structuri musculare endotelizate ce proemină în lumenul ventricular:

- trabecule cărnoase, dispuse sub forma unor benzi musculare nesistematizate ce se prind de peretele ventricular fie pe întreaga lungime, fie doar prin intermediul extremităţilor;

- muşchi papilari, în număr de trei, ce prezintă o bază mai evazată cu care se prind de faţa internă a peretelui ventricular şi un vârf pe care se inseră cordaje tendinoase. Acestea traversează lumenul ventricular, pentru a se ataşa de marginea liberă şi de faţa inferioară a cuspidelor valvei tricuspide:

  - muşchiul papilar anterior, ce se inseră pe peretele anterior şi ale cărui cordaje tendinoase se ataşează cel mai frecvent pe cuspidele anterioară şi posterioară;
  - muşchiul papilar posterior, ce se inseră pe peretele postero-inferior şi ale cărui cordaje tendinoase se inseră preponderent pe cuspidele posterioară şi septală;
  - muşchiul papilar septal, ce este cel mai slab reprezentat, fiind deseori înlocuit de câteva proeminenţe musculare nesistematizate. Cordajele acestuia se inseră pe toate cele trei cuspide, cele ce fixează cuspida septală fiind mai numeroase.

Una dintre trabeculele cărnoase septale este mai proeminentă în ventricul, poartă numele de trabeculă septo-marginală şi se întinde între baza muşchiului papilar anterior şi peretele septal. Aceasta conţine în grosimea sa ramura dreaptă a fasciculului Hiss. În bifurcarea extremităţii superioare a acestei trabecule pe peretele septal se observă o proeminenţă miocardică în bandă, acoperită de endoteliu, ce se întinde până în apropierea ostiului arterei pulmonare şi poartă numele de creastă supraventriculară. Extremitatea inferioară a trabeculei este conectată de baza muşchiului papilar anterior prin bandeleta moderatoare. Aceasta distribuie ramura dreaptă a fasciculului Hiss către muşchiul papilar anterior.

Cavitatea ventriculului drept este sistematizată de trabecula septomarginală, împreună cu muşchiul papilar anterior şi cu marginea liberă a cuspidei anterioare în două compartimente:

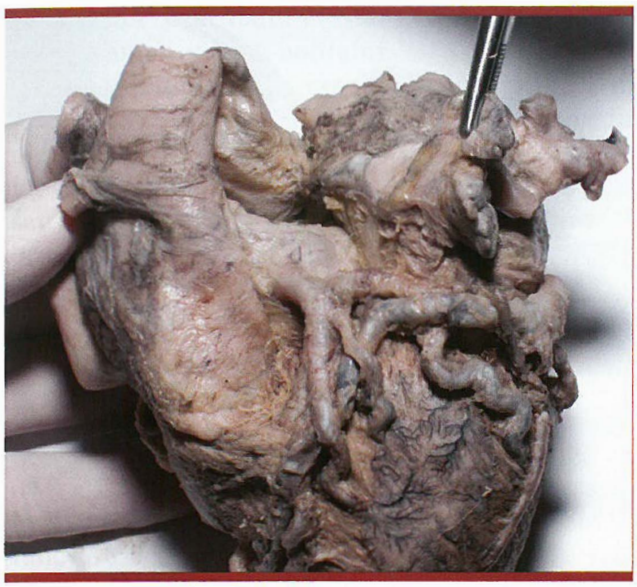


Figura 4. - Vedere dinspre stânga a raporturilor vasculare complexe de la nivelul bifurcaţiei arterei coronare stângi. Pensa susţine urechiuşa stângă. Trunchiul arterei pulmonare este depărtat manual. Vena mare a inimii (culoare albastră) urcă din şanţul interventricular anterior şi este încrucişată superficial de primele artere diagonale ale ventriculului stâng (ramuri din artera interventriculară anterioară). Ulterior se aşază superficial de artera circumflexă şi pătrunde în jumătatea stângă a şanţului coronar unde se continuă cu sinusul venos coronarian. Artera interventriculară anterioară pătrunde descendent sub o punte miocardică.

- un compartiment de primire sau de recepţie, ce primeşte sângele din atriul drept şi este situat inferior şi la dreapta acestui orificiu;

- un compartiment de ejecţie sau de evacuare, situat superior şi la stânga şi care are pereţii mai netezi decât restul ventriculului drept, fără trabecule cărnoase. Porţiunea iniţială a acestui compartiment poartă numele de con arterial iar cea terminală se numeşte infundibul şi se întinde până la valva trunchiului pulmonar. Unele tratate de anatomie nu diferenţiază între cele două porţiuni.

ATRIUL STÂNG

Atriul stâng are pereţii mai rotunJlţl' şi mai groşi decât cel drept. Anterior şi la dreapta este separat de atriul drept prin septul interatrial. Posterior de atriul stâng se află esofagul, raportul realizându-se prin intermediul sinusului oblic al pericardului.

Atriul stâng are ongime embriologică dublă, fapt ce se reflectă în aspectul său la interior:

- *teritoriul situat între ostiile venelor pulmonare,* şi în jurul acestora se formează prin încorporarea venei pulmonare primitive. În consecinţă, cea mai mare parte a atriului stâng are pereţii netezi, de tip venos;

- *auriculul stâng* împreună cu un mic teritoriu vecin provin din atriul primitiv. Această regiune prezintă rari muşchi pectinaţi şi câteva fascicule musculare ce pătrund în urechiuşa stângă.

Cavitatea atriului stâng are un aspect globulos, acesteia descriindu-se următorii pereţi:

- peretele anterior corespunde aortei şi este subţire;

- septul interatrial este aşezat oblic între planul frontal şi cel sagital. Pe sept se găseşte o cută endocardică cu aspect falciform (concav) numită valvula fosei ovale-falx septi. Această „valvulă" are concavitatea spre anterior şi superior, reprezentând marginea liberă a fostului sept prim;

- peretele posterior prezintă cele patru orificii de deschidere ale venelor pulmonare, aşezate în două perechi. Orificiile venelor stângi sunt aşezate superior faţă de orificiile venelor drepte. Destul de frecvent orificiile de aceeaşi parte pot fuziona;

- peretele inferior al atriului stâng este format în cea mai mare parte de orificiul atrioventricular stâng.

La unirea peretelui anterior cu cel lateral se găseşte orificiul de comunicare cu auriculul stâng ce prezintă, în comparaţie cu auriculul drept, o formă mai lungă, mai îngustă şi cu margini crenelate.

În pereţii atriilor se găsesc orificii de deschidere ale venelor mici ale inimii numite foraminule.

VENTRICULUL STÂNG

Ventriculului stâng îi este atribuită funcţia de principală pompă a inimii ce împinge sângele în marea circulaţie. Structura sa va respecta pe deplin condiţiile îndeplinirii funcţiei. Forma este de con cu vârful în jos fiind mai lung decât ventriculul drept. El se întinde de la şanţul atrioventricular la vârful inimii pe care îl şi formează (uneori în totalitate). Axul său lung este orientat anterior, inferior şi la stânga. În secţiune transversală ventriculul stâng este aproape circular, cu pereţi de până la de trei ori mai groşi decât ai ventriculului drept.

Clasic ventriculului stâng i se descriu doi pereţi, o bază şi un vârf.

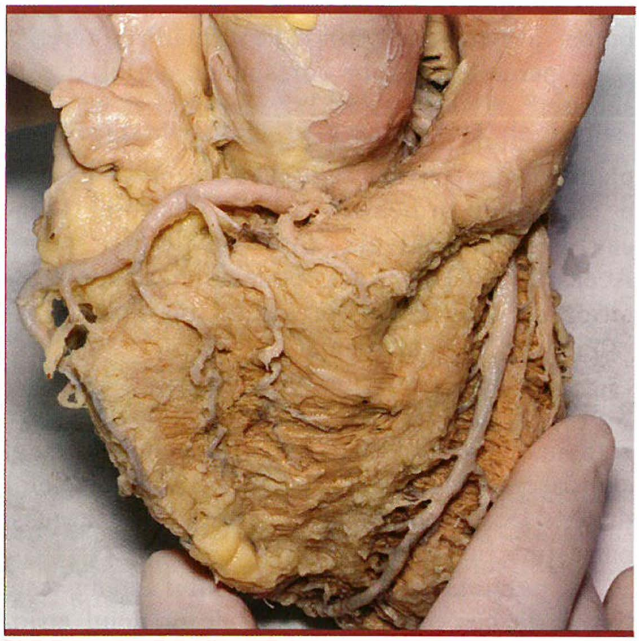


Figura 5. - Ramuri ventriculare ale arterelor coronare. Vedere dinspre dreapta şi anterior a feţei sternocostale. Artera interventriculară anterioară coboară în şanţul interventricular anterior şi la vârful inimii se continuă prin incizura vârfului inimii spre faţa diafragmatică. Artera dă în acest traiect ramurile septale care pătrund în masa ventriculară. În şanţul coronar drept artera coronară dreaptă emite ramuri pentru conul pulmonar şi artera marginii drepte.

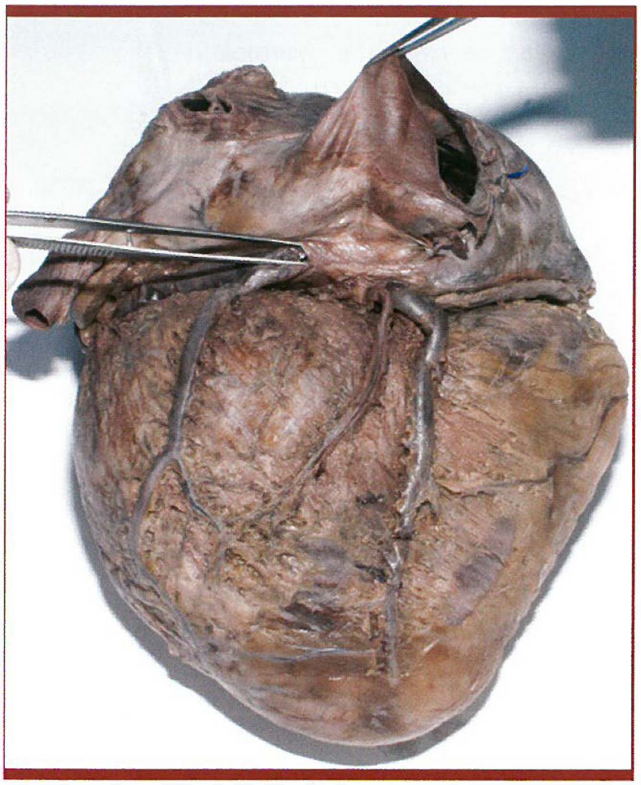


Figura 6. - Faţa diafragmatică a inimii şi venele sale. Vedere posterioară. În şanţul interventricular posterior urcă vena medie a inimii până la „crucea cordului". Pensa orizontală din partea dreaptă evidenţiază prelungirea peretelui atrial în jurul părţii terminale a sinusului venos coronarian. În jumătatea dreaptă a şanţului coronar se observă sinusul venos coronarian în care se varsă o venă diafragmatică a ventriculului stâng. În jumătatea stângă a şanţului coronarian se observă vena mică a cordului. Pensa situată superior indică vena cavă inferioară.

Pereţii sunt următorii:

- peretele antero-medial al ventriculului stâng corespunde septului interventricular;
- peretele postero-lateral formează la suprafaţă feţele pulmonară şi diafragmatică ale cordului.

Cu alte cuvinte, ventriculul stâng are un perete septal şi unul neseptal (mural). Fiecărui perete îi va corespunde una din cele două cuspide ale valvei mitrale.

Baza ventriculului este formată de ostiul atrioventricular stâng ce prezintă valva atrioventriculară stângă numită şi valva mitrală.

Vârful ventriculului stâng formează în general singur vârful cordului.

Ventriculul stâng prezintă două grupuri de muşchi papilari, mai dezvoltaţi decât cei din dreapta: grupul papilar anterior şi grupul papilar posterior. Fiecare grup este format din unul sau mai mulţi muşchi papilari solidarizaţi între ei, la bază, de trabecule cărnoase musculare. Aceştia se desprind de pe pereţii ventriculari corespunzători şi se continuă cu cordajele lor tendinoase ce se inseră pe ambele cuspide, anterioară şi posterioară ale valvei mitrale.

Marginea liberă a cuspidei anterioare împreună cu septul interventricular delimitează un orificiu prin cavitatea ventriculară ce este subîmpărţită în două compartimente cu aspect şi funcţie diferite:

- un compartiment de recepţie (sau atrial) şi
- unul de ejecţie (sau arterial).

Primul este situat posterior şi la stânga cuspidei anterioare, imediat sub ostiul atrioventricular. Cel de ejecţie se continuă cu bulbul aortei şi are pereţii netezi, spre deosebire de compartimentul de recepţie acolo unde găsim *trabeculele musculare,* mult mai bine reprezentate şi mai organizate decât în ventriculul drept.

Ultima porţiune a compartimentului de ejecţie are o podea aproape transversală, este situată imediat sub inelul aortic şi poartă numele de *vestibul aortic.*

VALVA TRICUSPIDĂ

Orificiul tricuspid reprezintă comunicarea dintre atriul drept şi ventriculul drept. El este închis de valva atrioventriculară dreaptă sau tricuspidă.

Orificiul tricuspid este dispus în „planul ventil" al cordului şi are deschiderea orientată aproximativ în plan frontal, privind către anterior şi uşor la stânga (planul ventil este planul orificiilor atrioventriculare, ce coboară în sistolă spre vârful cordului).

Valva tricuspidă ce închide acest orificiu este formată din:

- cuspida anterioară, mai întinsă;
- cuspida posterioară;
- cuspida septală.

Cele trei cuspide

- sunt convexe pe faţa atrială şi concave pe faţa ventriculară;
- au faţa superioară netedă;
- marginea liberă şi faţa inferioară sunt neregulate din cauza inserţiei cordajelor tendinoase ce fixează cuspidele de muşchii papilari din ventriculul drept.

VALVA ATRIOVENTRICULARĂ STÂNGĂ-MITRALĂ

Aparatul valvular mitral are rolul de a împiedica revenirea sângelui în atriul stâng şi este format din:

- inelul atrioventricular stâng sau mitral;
- cuspida anterioară şi cea posterioară;
- cordajele tendinoase şi muşchii papilari ai ventriculului stâng.

Ostiul atrioventricular stâng este mai îngust decât cel drept iar inelul mitral are forma literei „D".

Ostiile mitral, tricuspid şi aortic sunt ancorate strâns la centrul tendinos al inimii.

Inelul atrioventricular stâng (ca şi cel drept de altfel) are de cele mai multe ori aspectul unui pliu circular format de endocardul atrial ce se continuă inferior cu endocardul celor două cuspide. În acest pliu conjunctivul din axul cuspidelor diverge în două lame. Lama superioară se continuă cu endocardul atrial iar lama inferioară se inseră la baza ventriculului stâng. Rezultă o structură conjunctivă rezistentă şi izolatoare electric între teritoriul atrial şi cel ventricular. Inelul mitral are însă în structura sa şi fila coronaria, formaţiuni de ţesut conjunctiv fibros dens, ce se pot calcifica. Ca şi în cazul inelului tricuspid însă, fila coronaria nu circumscrie întregul inel mitral.

Un segment din inelul mitral (spre vestibulul aortic) este reprezentat de continuitatea mitroaortică (va fi descrisă la orificiul aortic).

Cuspidele atrioventriculare au un aspect foarte variabil dar în general:

- cuspida anterioară este mai mare, semicirculară cu incizuri mici şi inconstante ce delimitează lobuli;
- cuspida posterioară este mai mică şi are două incizuri aproape constante, ce o subîmpart în trei lobuli.

Fiecare cuspidă (de la nivelul inelelor atrioventriculare) prezintă:

- o zonă bazală;
- o zonă intermediară subţire denumită şi „clară" şi
- o zonă liberă ce este îngroşată şi prezintă lobuli.

Muşchii papilari sunt reprezentaţi de două grupuri, unul anterior şi unul posterior.

Figura 7. - Vedere postero-superioară a bazei piramidei ventriculare după îndepărtarea atriilor. În partea stângă se observă dinspre superior (din „vide supra") cuspidele valvei mitrale. Cuspida posterioară (murală) cu o clesfăşură e mai largă pe inelul atrio-ventricular şi lobuli separaţi prin incizuri. Cuspida anterioară are şi ea lobuli pe marginea liberă separaţi prin incizuri. Baza cuspidei se inseră pe continuitatea mitro-aortică. La nivelul orificiului tricuspid valva a fost rezecată şi se observă corzile tendinoase venind dinspre ventricul. În centrul imaginii este rădăcina aortei. Se observă pe partea stângă a aortei originea arterei coronare stângi. Inferior de aceasta se observă contururile sinusului coronarian stâng şi al celui non coronarian. Între cele două contururi sinusale este "septul intervalvar- cortina aortică" care se inseră inferior pe continuitatea mitro-aortică. Anterior de aortă se observă o parte din valva pulmonară.

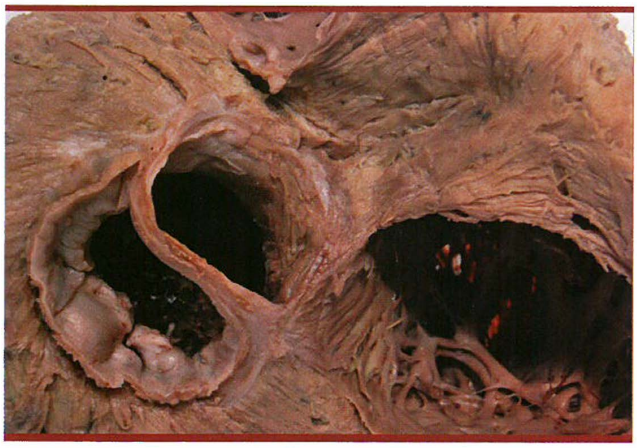


Figura 8. - Vedere postero-superioară a orificiului mitro-aortic după îndepărtarea atriilor. În partea dreaptă este orificiul tricuspid după îndepărtarea valvei. În partea stângă, la baza ventriculului stâng este un singur orificiu numit mitro-aortic, subîmpărţit de o bandă fibroasă în orificiul mitral (la stânga) şi vestibulul aortic (la dreapta). Această bandă fibroasă uneşte trigonul fibros stâng cu cel drept (numit şi centrul tendinos al inimii).

Cordajele tendinoase ale muşchilor papilari se vor insera la nivelul tuturor celor trei zone ale cuspidelor. Există şi *cordaje false* care pleacă de pe pereţii ventriculari şi se termină tot pe pereţi. Corzile tendinoase ce aparţin unui muşchi papilar se inseră la nivelul ambelor cuspide, dominant însă pe cuspida corespunzătoare.

VALVA AORTICĂ

Anterior şi la dreapta orificiului atrioventricular se află ostiul aortei prevăzut cu valva aortei.

Valva aortică se găseşte la limita dintre vestibulul aortei şi aorta ascendentă, împiedicând reîntoarcerea sângelui în ventriculul

stâng. Valva aortică este formată din trei valvule semilunare şi un inel fibros pe care acestea se inseră.

Valvulele semilunare sunt:

- două anterioare - stângă şi dreaptă şi
- una posterioară.

Ca şi în cazul valvei pulmonare, valvulele semilunare prezintă noduli şi lunule la nivelul marginii lor libere.

Între cuspidele aortice şi peretele aortic corespunzător se găsesc sinusurile aortice (ale lui Valsalva), mai proeminente decât sinusurile trunchiului arterei pulmonare. Limita lor superioară pe peretele aortic, este situată superior de marginea liberă a cuspidei corespunzătoare şi se numeşte creastă supravalvară.

Sinusurile aortice au fost denumite în funcţie de originea arterelor coronare astfel:

- un sinus coronarian drept;
- un sinus coronarian stâng şi
- un sinus posterior denumit noncoronarian.

Ostiile arterelor coronare se găsesc în partea superioară a sinusurilor, frecvent sub creasta supravalvară dar poziţia şi numărul acestor orificii poate fi variabil.

Inelul aortic este reprezentat de o condensare de fibre conjunctive în peretele aortic în dreptul căreia se inseră marginea fixă a fiecărei valvule semilunare. El nu are aspectul unui cerc ci este format din trei segmente de cerc, concave superior şi reunite la nivelul unor comisuri valvulare. Sub fiecare comisură există un *spaţiu subcomisural* sau intervalvular de formă triunghiulară, cu aspect membranos.

Între sinusul coronarian stâng şi cel noncoronarian spaţiul subcomisural stâng se numeşte *cortina aortică* (sau septul intervalvar). Acesta se termină inferior la continuitatea mitro-aortică, ce corespunde părţii mijlocii a bazei cuspidei anterioare mitrale. Practic cortina aortică se numeşte sept intervalvar deoarece solidarizează inelul aortic cu cel mitral, întinzându-se ca un perete membranos între cele două valve.

Fiecare sinus aortic bombează spre exterior, ansamblul acestor dilataţii formând *bulbul aortei.* Acesta este localizat deasupra inelului aortic.

Valva aortică se găseşte într-o regiune mai largă denumită rădăcina aortei, integrativă, ce solidarizează şi face să lucreze împreună atât structurile prin care sângele intră în inimă cât şi cele prin care sângele părăseşte inima.

Structurile ce compun rădăcina aortei sunt următoarele:

- continuitatea mitroaortică;
- linia de inserţie a miocardului atrial pe trigonul drept;
- tendonul conului pulmonarei;
- simfiza aortico-pulmonară;
- trigonul stâng;
- spaţiile membranoase subcomisurale;
- cortina aortică;
- septul membranos atrioventricular şi
- septul interventricular.

La baza ventriculului stâng, după îndepărtarea atriilor şi a aortei se poate observa existenţa unui singur *orificiu mitroaortic.* Acesta, este subîmpărţit de continuitatea mitroaortică în cele două orificii, unul aortic şi altul mitral. Acest orificiu are o individualitate anatomică dar şi una funcţională.

Continuitatea mitroaortică este locul în care fuzionează cortina aortică cu peretele atriului stâng. Aceasta conţine prelungiri ale celor două trigoane fibroase (coarnele) şi serveşte ca origine cuspidei aortice a valvei mitrale.

VALVA PULMONARĂ

Această valvă este situată la distanţă faţă de celelalte valve cardiace, în plan oblic şi este formată din trei valvule semilunare care se prind cu marginea fixă pe inelul valvular pulmonar. Valva pulmonară separă compartimentul de ejecţie al ventriculului drept denumit şi conul arterei pulmonare sau infundibul, de trunchiul arterei pulmonare având rolul de a împiedica reîntoarcerea sângelui în ventricul.

Valvulele semilunare sunt:
- una anterioară şi
- doua posterioare - dreaptă şi stângă.

Fiecare valvulă limitează împreună cu peretele trunchiului pulmonar un spaţiu numit sinus valvular. La nivelul marginii libere a fiecărei valvule se regăseşte un mic *nodul valvular,* care împarte această margine în două jumătăţi numite *lunule.*

Valvulele semilunare sunt unite la extremităţi prin *comisuri.* Inferior de fiecare comisură se găseşte câte un *spaţiu subcomisural* membranos, de formă triunghiulară: drept, stâng şi posterior.

Aceste spaţii sunt ocupate de structuri cu aspect membranos, ce conţin o mare cantitate de ţesut conjunctiv fibros şi elastic. Prin intermediul lor inelul pulmonar este ancorat de miocardul ventricular infundibular (similar cu situaţia de la aortă).

Inelul valvular pulmonar este solidarizat posterior de inelul valvular aortic prin fascicule scurte de ţesut conjunctiv dens ce formează *ligamentul canal,* numit şi *tendon infundibular* sau *simfiza aortico-pulmonară.*

SCHELETUL FIBROS AL INIMII

Scheletul fibros al cordului prezintă multiple funcţii, printre care:
- reprezintă o bază stabilă dar deformabilă pentru fixarea valvelor cardiace;
- constituie un teritoriu de inserţie pentru miocard;
- menţine poziţia inimii în interiorul pericardului şi
- asigură discontinuitatea electrică dintre atrii şi ventricule.

Acesta cuprinde un ansamblu de structuri ce au în componenţa lor o cantitate semnificativă de ţesut conjunctiv fibros, precum:
- inelele atrioventriculare;
- inelele arteriale pulmonar şi aortic;
- spaţiile subcomisurale;
- septurile membranoase interventricular şi atrioventricular;
- tendonul Todaro;
- tendonul conului arterial;
- trigonurile fibroase stâng şi drept.

Trigonurile fibroase stâng şi drept sunt mase de ţesut conjunctiv fibros ce mulează rădăcină aortei. Trigonul fibros stâng mulează la exteriorul aortei baza sinusului coronarian stâng, are un corn anterior drept cu traiect către simfiza aortico-pulmonară, un corn posterior ce pătrunde în continuitatea mitro-aortică şi un corn anterior stâng ce se continuă cu fila coronaria anterior de inelul mitral.

Trigonul fibros drept, considerat şi corpul fibros central al inimii, mulează baza sinusului aortic noncoronarian. Este mai mare decât cel stâng, mult mai bine conturat şi are o suprafaţă de circa 1cm pătrat. Sinusul aortic noncoronarian împreună cu trigonul drept determină o proeminenţă a peretelui atriului drept în cavitatea atrială numită torus aortic.

Trigonul drept are un corn posterior ce se prelungeşte pe treimea posterioară a crestei septului interventricular. De la vârful acestui corn pleacă în general fila coronaria ce pătrunde în partea posterioară a inelului mitral. Cornul anterior stâng pătrunde în continuitatea mitroaortică, iar cornul anterior drept, mulează partea superioară a septului membranos şi se continuă cu fila coronaria pentru partea anterioară a inelului tricuspid.

În vecinătatea cornului posterior al trigonului drept, subendocardic, pe podeaua atriului drept, se poate palpa uneori o mică proeminenţă (3-4 mm lungime şi 1-2 mm grosime), cu structură fibroasă densă sau cartilaginoasă numită *tendonul Todaro.* Acest tendon este inconstant, însă prezenţa sa constituie un punct de reper pentru delimitarea trigonului Koch.

SISTEMUL EXCITOCONDUCTOR AL INIMII

Sistemul excitoconductor al inimii este reprezentat de un ansamblu celular în care cardio-

miocitii modificaţi sunt grupaţi în noduli şi fascicule ce generează şi conduc stimulul electric în masa cordului. Aceste celule musculare cardiace modificate se numesc cardiomiocitţi de tip „P". În afara celulelor de tip „P" fac parte din acest sistem şi celule de tranziţie precum şi fibrele Purkinje.

Celulele de tranziţie se găsesc atât în periferia nodulilor cât şi în traseele internodale realizând practic intermedierea legăturii între celulele P, miocitii de lucru şi celulele Purkinje.

Sistemul excitoconductor cuprinde următoarele componente:

- nodulul sinoatrial;
- nodulul atrioventricular;
- fasciculul Hiss, cu ramurile sale dreaptă şÍ stângă;
- reţeaua Purkinje.

Nodulul sinoatrial este considerat pacemaker-ul cardiac principal, fiind responsabil de existenţa ritmului sinusal. El este situat subepicardic în grosimea peretelui atrial drept, anterior de orificiul venei cave superioare, la limita dintre partea sinusală şi cea primitivă a atriului drept. Este format din celule P şi celule intermediare, are formă variabilă, de multe ori ovoidală, o lungime de 1-2 cm şi o grosime de 2-3 mm. Acesta poate fi identificat urmărind porţiunea distală a arterei nodulului sinoatrial.

Impulsul electric generat de principalul pacemaker al inimii ajunge la ambele atrii şi la nodulul atrioventricular din aproape în aproape, prin miocitii de lucru atriali.

Nodulul atrioventricular corespunde (ca proiecţie în atriul drept) trigonului Koch. Are formă ovală, circa 0,5-1 cm lungime şi 2-3 mm grosime. Polul posterosuperior al nodulului atrioventricular proemină în podeaua atriului drept şi este în continuare cu miocitii de lucru atriali (prin care nodulul primeşte impulsul nervos). Polul anterior se găseşte pe centrul tendinos al inimii (care îl izolează electric de miocardul ventricular). Nodulul atrioventricular este situat pe centrul tendinos al inimii la vârful spaţiului piramidal (spaţiu cuprins între podeaua atriului drept şi miocardul ventricular).

Fasciculul atrioventricular Hiss reprezintă în mod obişnuit singura legătură electrică între atrii şi ventriculi. El continuă pentru o scurtă distanţă polul anteroinferior al nodulului atrioventricular, ajunge la faţa posterioară a septului membranos, perforează septul şi pătrunde în grosimea acestuia. În consecinţă fasciculul Hiss are trei părţi: preperforantă, perforantă şi postperforantă. Ultima dintre ele se bifurcă în ramura stângă şi cea dreaptă.

Ramura dreaptă denumită şi stâlpul drept, coboară subendocardic pe faţa dreaptă a septului muscular interventricular, pătrunde în trabecula septomarginală şi apoi ajunge prin bandeleta moderatoare la baza muşchiului papilar anterior. Aici emite ramuri, formând *partea dreaptă a reţelei Purkinje,* care subendocardic ajunge la miocitii de lucru.

Ramura stângă sau stâlpul stâng sau ramura lată, coboară subendocardic pe faţa stângă a septului interventricular muscular unde formează o reţea subendocardică ce se concentrează în trei segmente:

- segmentul septal (mijlociu), ce coboară spre vârful inimii;
- segmentele anterior şi posterior, ce se îndreaptă spre baza papilarilor omonimi.

Toate cele trei segmente se epuizează formând *partea stângă a reţelei Purkinje,* care subendocardic ajunge la miocitii de lucru.

Fasciculul Bachmann este descris ca un fascicul subţire de fibre musculare ce uneşte anterior cele două atrii din vecinătatea orificiului venei cave superioare până în partea anterosuperioară a atriului stâng.

Sistemul de conducere atrial cuprinde fasciculul interatrial Bachmann precum şi alte fascicule interatriale, cele mai multe dintre acestea găsindu-se în şanţul interatrial deasupra locului în care sinusul coronar perforează peretele atriului drept. Fasciculele interatriale nu sunt alcătuite din ţesut excitoconductor ci din miocard de lucru.

În literatură se vorbeşte despre fasciculele internodale anterior, mijtociu şi posterior ce pornesc de la nodulul sinoatrial, coboară pe faţa dreaptă a septului interatrial şi converg apoi în nodulul atrioventricular. În realitate nu există fascicule structurate sub forma unor căi anatomice. Aceste descrieri corespund unor trasee preferenţiale ale impulsului electric prin miocardul de lucru atrial.

ARTERELE CORDULUI

Vascularizaţia cordului este reprezentată de cele două artere coronare şi ramurile acestora.

ARTERĂ CORONARĂ STÂNGĂ

Originea arterei coronare stângi este situată la jumătatea peretelui sinusul aortic coronarian stâng, deasupra marginii superioare a valvulei semilunare. Artera are traiect prin partea stângă a şanţului coronar, într-o masă de ţesut adipos, fiind situată între trunchiul arterei pulmonare şi urechiuşa stângă. După acest scurt traseu coronara stângă se împarte de obicei în două ramuri:

- artera interventriculară anterioară şi
- artera circumflexă.

Artera interventriculară anterioară (descendenta anterioară) coboară în şanţul omonim împreună cu vena mare a inimii, faţă de care are un raport variabil. Ajunge la incizura vârfului inimii şi se continuă pe faţa diafragmatică cu ceea ce numim arteră recurentă, ce se poate anastomoza sau nu cu interventricula-lara posterioară şi cu artera circumflexă la vârful cordului.

Ramurile arterei interventriculare anterioare sunt reprezentate de:

- ramuri ventriculare drepte anterioare;
- ramuri ventriculare stângi anterioare;
- ramuri septale anterioare;
- ramuri septale posterioare, ce provm din arteră recurentă.

Artera circumflexă înconjoară cordul prin segmentul stâng al şanţului coronar, acoperită iniţial de urechiuşa stângă şi vena mare a cordului, însoţeşte apoi sinusul venos prin şanţul coronar stâng, acoperită de o acumulare de ţesut adipos, şi se termină variabil la stânga sau la dreapta faţă de crucea inimii. Uneori coboară în şanţul interventricular posterior ca arteră interventriculară posterioară.

Ramurile ventriculare ale arterei circumflexe sunt reprezentate de artera diagonală a ventriculului stâng şi artera marginii obtuze. Acestea pot avea origine şi în artera interventriculară anterioară sau direct din coronara stângă. De asemenea artera circumflexă emite o ramură terminală mare în mijlocul feţei diafragmatice a ventriculului stâng, artera diafragmatică a ventriculului stâng, şi o ramură terminală mică, reprezentată de artera nodulului atrioventricular. Aceasta din urmă pătrunde

Figura 9. - Vedere postero-superioară asupra valvei mitrale. Se observă aspectul caracteristic „în D" al orificiului mitral, cu zonele de apozitie valvulară, cu lobuli, incizuri interlobulare şi cele două comisuri- anterioară şi posterioară. În partea stângă a orificiului am prezervat un fragment de sept interatrial pe care se observă valvula fosei ovale-fals septi. Artera circumflexă este în raport strâns cu inelul valvular.

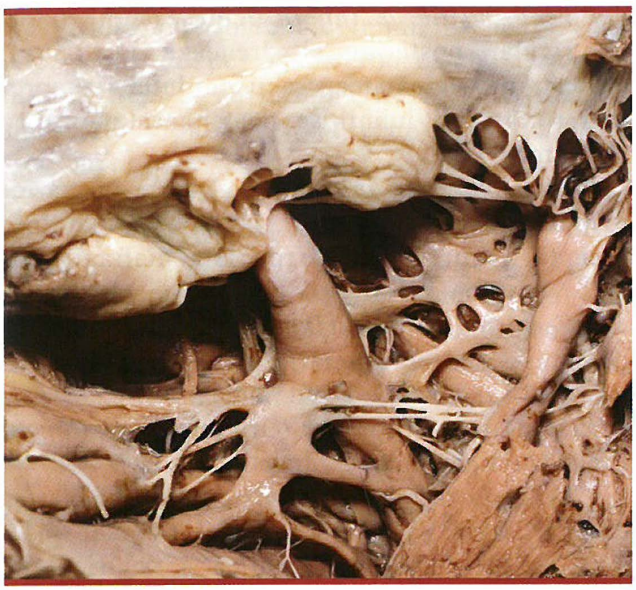


Figura 10. - Muşchi papilar umic în cavitatea ventriculului drept. Vedere postero-superioară. La baza muşchiului papilar ajunge dinspre partea stângă o bandă musculară numită bandeleta moderatoare, ce transportă ramura dreaptă a fasciculului Hiss. La baza muşchiului papilar sunt vizibile numeroase trabecule musculare „false" ce distribuie ţesutul excitoconductor spre reţeaua Purkinje.

pe sub septul interatrial şi ajunge prin spaţiul piramidal la nodulul atrioventricular.

Uneori artera circumflexă se poate termina ca arteră interventriculară posterioară.

Ramurile atriale ale arterei circumflexe sunt reprezentate de:

- artera nodulului sinoatrial (inconstantă);
- artera anastomotică a lui Kugel (cu coronara stângă);
- artere ale urechiuşei stângi;
- ramuri atriale anterioare, ramuri atriale laterale şi ramuri atriale posterioare.

ARTERA CORONARĂ DREAPTĂ

Artera coronară dreaptă începe în regiunea mijlocie a sinusului coronarian drept, printr-un ostiu a cărui suprafaţă este aşezată în general deasupra marginii valvulei semilunare. De fapt ostiul poate ocupa orice poziţie în sinusul coronarian.

Coronara dreaptă este înconjurată mai ales la origine, dar şi în restul traseului său subepicardic, de o atmosferă adipoasă mai bine reprezentată decât în cazul coronarei stângi.

Artera se angajează în jumătatea dreaptă a şanţului coronar, apoi înconjoară marginea dreaptă a inimii şi ajunge pe faţa diafragmatică, urmând una dinte modalităţile descrise în continuare:

- pătrunde în şanţul interventricular posterior şi devine arteră interventriculară posterioară (sau descendentă posterioară), ce va emite arterele ventriculare septale posterioare pentru treimea posterioară a septului interventricular;
- se termină înainte de crucea inimii, fie în şanţul coronar, fie coborând pe faţa diafragmatică a ventriculului drept;
- se termină distal de crucea inimii, fie în şanţul coronar, fie pe faţă diafragmatică a ventriculului stâng.

În privinţa ramurilor coronarei drepte, acestea pot fi grupate în ramuri ventriculare anterioare, ramuri ventriculare posterioare sau diafragmatice şi ramuri atriale anterioare, marginale şi posterioare.

Ramurile ventriculare anterioare sunt reprezentate de:

- artera dreaptă a conului pulmonarei;
- artera diagonală a ventriculului drept, ce are un traseu subepicardic pe suprafaţa ventriculară sternocostală şi se poate anastomoza cu o ramură din descendenta anterioară;
- arteră ventriculară a marginii drepte, ce are un lung traseu subepicardic pe marginea dreaptă a inimii;
- ramuri ventriculare de mici dimensiuni, fără traseu subepicardic, care pătrund rapid, încă din şanţul coronar în masa ventriculară.

Ramurile ventriculare posterioare se desprind în general „în palisadă", pornind din convexitatea descrisă de arteră şi având un traseu subepicardic pe faţa diafragmatică a ventriculului drept.

Ramurile atriale se împart în anterioare, marginale şi posterioare. Din grupul anterior

face parte artera nodulului sinoatrial (arteră ce poate fi unică sau dublă).

Arterele atriale ce fac parte din grupurile marginal şi posterior, sunt puţin numeroase, de dimensiuni mici, ce pătrund rapid în peretele atrial, fiind în general greu evidenţiabile prin disecţie.

VENELE CORDULUI

Sistemul venos al cordului este reprezentat în principal de: sinusul venos, vena mare a inimii, vena medie a inimii, vena mică a inimii, vena marginii stângi, vena posterioară a ventriculului stâng, venă oblică a atriului stâng, venele cardiace mici şi venele cardiace anterioare.

Sinusul coronar reprezintă cea mai mare venă a inimii. Se găseşte în jumătatea stângă a şanţului coronar, subepicardic, pe faţa diafragmatică, situat superior de artera circumflexă. Uneori acoperă ramura pentru nodulul atrioventricular a arterei circumflexe. Extremitatea terminală a sinusului ajunge la crucea cordului, străbate spaţial piramidal şi pătrunde în peretele atriului drept. Ostiul sinusului este flancat pe partea dreaptă de o valvulă incompletă numită valvula ostiului sinusului coronar.

Sinusul drenează circa două treimi din debitul venos coronarian. La originea sa, sinusul primeşte vena mare, iar în dreptul crucii cordului primeşte vena medie şi vena mică a inimii. În treimea medie a sinusului se varsă vena oblică a atriului stâng şi vena posterioară a ventriculului stâng.

Vena mare a inimii începe în regiunea apexului, apoi urcă în şanţul interventricular anterior, unde are raport variabil cu artera interventriculară anterioară. Trece peste ramurile din coronara stângă, intră în jumătatea stângă a şanţului coronar şi se termină fără limită aparentă în extremitatea stângă a sinusului coronar. Drenează sângele venos din teritoriile vecine şi uneori primeşte o venă distinctă a marginii obtuze.

Vena medie a inimii ocupă şanţul interventricular posterior şi drenează în sinusul coronar în vecinătatea crucii cordului. În apropierea vârfului inimii se poate anastomoza cu vena mare.

Vena mică a inimii se găseşte în partea dreaptă a şanţului coronar, înconjoară marginea dreaptă a inimii, ajunge pe faţa diafragmatică şi se termină în sinusul coronar.

Vena oblică a atriului stâng are originea pe faţa posterioară a atriului stâng, în vecinătatea vărsării venelor pulmonare stângi şi drenează în sinusul coronar. Originea sa este conţinută în ligamentul Marshall.

Vena posterioară a ventriculului stâng, aşa cum îi arată şi numele, este cea mai mare venă de pe faţă diafragmatică a ventriculului stâng, având drenaj către sinusul coronar.

Există şi vene ce nu drenează în sinusul coronar, acestea sunt *venele anterioare* şi *venele mici.*

Figura 11. - Secţiune transversală prin cord inferior de jumătatea ventriculului stâng. Cavitatea dominantă este cea a ventriculului stâng în care se observă secţionaţi muşchii papilar anterior şi posterior. În partea de sus a imaginii este artera interventriculară anterioară. În partea dreaptă este partea trabeculară (apicală) a ventriculului drept.

Venele anterioare ale inimii drenează sângele venos de pe faţa sternocostală a ventriculului drept şi se termină fie în vena mică a inimii fie în atriul drept prin orificii numite foramine.

Cea mai mare dintre aceste vene este vena marginii drepte, ce se varsă şi ea în atriul drept.

Venele mici ale inimii sunt destul de numeroase, se formează în grosimea miocardului şi se deschid în toate cavităţile inimii, în special în atriu drept, prin orificii numite foraminule.

LIMFATICELE CORDULUI

Reţeaua limfatică a cordului este formată dintr-un plex limfatic subendocardic, unul intramiocardic şi unul subepicardic, unite între ele. Sensul drenajului este dinspre endocard spre epicard.

Drenajul pentru inima dreaptă şi inima stângă sunt relativ individualizate. În partea stângă colectoarele limfatice se reunesc între trunchiul pulmonar şi urechiuşă stângă şi drenează apoi într-un ganglion traheobronşic inferior.

În partea dreaptă colectoarele se reunesc anterior de aortă şi ajung într-un ganglion mediastinal anterior sau brahiocefalic.

Există ganglioni intermediari subepicardici, situaţi posterior de trunchiul pulmonar, anterior de aortă şi între orificiile venelor pulmonare.

INERVAŢIA EXTRINSECĂ A CORDULUI

Ambele sisteme vegetative, simpatic şi parasimpatic, participă la inervaţia extrinsecă a cordului. Această inervaţie este atât senzitivă cât şi motorie.

Există un plex nervos cardiac la baza cordului, în care ajung atât fibrele simpatice cât şi cele parasimpatice. Plexul este localizat în jurul vaselor mari şi poate fi sistematizat într-o componentă superficială, între aortă şi trunchiul pulmonar, şi o componentă profundă în jurul venei cave şi posterior de aorta ascendentă. Plexul conţine şi ganglioni consideraţi în general ganglioni parasimpatici paraviscerali şi intramurali.

Inervaţia *parasimpatică* se realizează prin intermediul ramurilor cardiace cervicale şi toracale ale celor doi nervi vagi. Ramurile vagale drepte ajung mai ales în partea superficială a plexului cardiac, iar cele din vagul stâng în partea profundă. Nervii cardiaci cervicali superiori se desprind din nervul vag, inferior de ganglionul inferior al vagului. Ramurile vagale cardiace inferioare se desprind din nervul laringeu recurent.

Inervaţia *simpatică* se realizează prin nervi cardiaci cervicali superiori, mijlocii şi inferiori precum şi prin 3-4 nervi cardiaci toracici. Din plexul cardiac ramurile nervoase formează plexuri în jurul arterelor coronare şi ramurilor acestora.

Din plexurile periarteriale, filetele nervoase ajung la miocardul atrial şi cel ventricular precum şi la nodulii sistemului excitoconductor.

PROIECŢIA INIMII, A PERICARDULUI SI A ZONELOR DE AUSCULTAŢIE CARDIACĂ

Proiecţia pericardului are aspectul unui patrulater cu margini convexe ce se obţine unind patru puncte:

- punctul superior drept este pe marginea superioară a celei de-a doua coaste drepte, la doi centimetri de stern;
- punctul inferior drept este pe marginea superioară a coastei şapte, la doi centimetri de stern;
- punctul superior stâng este marcat de prima articulaţie condrosternală stângă;
- punctul inferior stâng se găseşte în spaţiul cinci intercostal stâng, pe linia mediioclaviculară.

Proiecţia recesurilor costomediastinale pleurale acoperă parţial anterior pericardul şi desenează pe peretele anterior al toracelui două triunghiuri:

Triunghiul superior se numeşte „timie", are vârful inferior spre unghiul sternal şi baza superior spre incizura jugulară.

Figura 12. - Vedere posterioară asupra bazei inimii. La dreapta în plan vertical se observă cele două vene cave- superioară şi inferioară. În centrul imagimi este peretele posterior al atriului stâng cu vărsarea celor două perechi de vene pulmonare.

Triunghiul inferior se numeşte „pericardic", are vârful superior în dreptul articulaţiilor condrosternale numărul patru, iar baza inferior spre baza apendicelui xifoid. Lateral, acest triunghi este delimitat de marginile recesurilor pleurale costomediastinale. În suprafaţa trigonului, pericardul are raport direct, nemediat, cu peretele sternocostal.

Datorită interpunerii recesurilor pleurale costomediastinale, proiecţia inimii obţinută prin percuţie se înscrie în aşa numita *arie a matităţii relative.* Această arie are o suprafaţă mai mică decât proiecţia pericardului şi este delimitată prin unirea a patru puncte astfel:

- punctul superior drept este situat în dreptul articulaţiei trei condrocostale drepte;
- punctul inferior drept este situat în dreptul articulaţiei condrosternale şase drepte;
- punctul superior stâng în spaţiul doi intercostal stâng, la doi centimetri lateral de stern;
- punctul inferior stâng este în spaţiul cinci intercostal stâng, pe linia medioclaviculară.

Aria matităţii cardiace absolute este conţinută de aria matităţii relative şi reprezintă regiunea în care cordul vine în raport nemediat cu peretele toracic. Această arie are aspect triunghiular şi poate fi obţinută prin unirea a trei puncte:

- vârful acestei arii corespunde articulaţiei sternocostale patru stângi;
- punctul inferior drept corespunde articulaţiei şase sternocostală dreaptă;
- punctul inferior stâng spaţiului cinci intercostal stâng la 2 centimetri lateral de stern.

PROIECŢIA ORIFICIILOR INIMII

- Orificiul mitral se proiectează pe marginea stângă a sternului, în spaţiul trei intercostal stâng. Axul său este pe linia care uneşte extremitatea spaţiului trei intercostal stâng cu extremitatea spaţiului patru intercostal drept.
- Orificiul tricuspid se proiectează pe jumătatea inferioară a liniei care uneşte extremitatea spaţiului patru intercostal stâng cu extremitatea spaţiului şase intercostal drept.
- Orificiul aortic se proiectează pe o linie transversală ce trece prin extremitatea spaţiului trei intercostal stâng. Numai o treime din axul lung al acestui orificiu depăşeşte la stânga marginea sternală.
- Orificiul pulmonar se proiectează pe o linie transversală ce trece prin articulaţia trei sternocostală stângă şi numai o jumătate din

axul lung al acestui orificiu depăşeşte la stânga marginea sternală.

Focarele de auscultaţie sunt regiuni în care se realizează cea mai bună percepţie a zgomotelor cardiace. Aceste focare nu corespund cu proiecţia orificiilor respective datorită raporturilor diferite ale orificiilor şi caracteristicilor fizice de transmitere a sunetului.

Proiecţia focarelor de auscultaţie este reprezentată de:

- focarul mitral - în spaţiul cinci intercostal stâng pe linia medioclaviculară;
- focarul tricuspid - la vârful sternului, în plin stern;
- focarul pulmonar - parasternal în spaţiul doi intercostal stâng;
- focarul aortic - parasternal în spaţiul doi intercostal drept.

BIBLIOGRAFIE

I. Filipoiu, F.M. (2013). Atlas of heart anatomy and development. Springer Science & Busines Media.

2. Filipoiu, F.M. (2012). Cordul - Anatomie, repere embriologice şi noţiuni de infrastructură a miocardului. Atlas explicitat şi comentat. Prior & Books.

3. Richard L. Drake, A. Wayne Vagi, Adam W. M. Mitchell, -Cordul anatomic. Traducător: Filipoiu, F.M. (2010). Editura Prior & Books.

CAPITOLUL

2

Fiziologia aparatului cardiovascular

Noţiuni introductive 37
Proprietăţile miocardului 38
Ciclul cardiac..... 46
Mecanisme de reglare a activităţii cardiace 49
Proprietăţile fiziologice ale sistemului vascular..... 50
Principii de hemodinamică 51
Circulaţia arterială..... 55
Microcirculaţia 56
Circulaţia venoasă..... 57
Mecanisme de reglare a circulaţiei periferice 58
Bibliografie 61

NOŢIUNI INTRODUCTIVE

Aparatul cardiovascular poate fi privit simplu ca un sistem format din trei componente: un sistem de tuburi (vasele sanguine), care transportă un fluid (sângele), datorită activităţii unei pompe (cordul). Din punct de vedere funcţional, aparatul cardiovascular este un circuit închis în care inima colectează sângele de la vene şi îl pompează în artere. Arterele transportă sângele de la cord spre ţesuturile periferice, unde un sistem de vase capilare asigură schimburile dintre sânge şi ţesuturile periferice. Calea inversă, dinspre ţesuturi înspre cord, este asigurată de vene. Existenţa unui sistem de valve la nivelul cordului asigură acest circuit unidirecţional al sângelui în interiorul aparatului cardiovascular.

Cordul uman poate fi privit ca un sistem de două pompe care operează în serie: „cordul drept", care pompează sânge în circulaţia pulmonară, respectiv „cordul stâng", care pompează sânge în circulaţia sistemică (Figura 1). Porţiunea aparatului cardiovascular care transportă sânge deoxigenat (cu o saturaţie în 02 de 80-85%) de la inimă (ventriculul drept) la plămâni (prin arterele pulmonare) şi aduce înapoi la cord (în atriul stâng) sânge oxigenat (prin venele pulmonare) formează *circulaţia pulmonară.* Porţiunea aparatului cardiovascular care transportă sânge oxigenat (cu o saturaţie în 02 de 95-100%) de la inimă (ventriculul stâng) la ţesuturile periferice (prin artera aortă şi ramurile sale) şi aduce înapoi la cord (în atriul drept) sânge deoxigenat (prin cele două vene cave) formează *circulaţia sistemică* (circulaţia mare sau periferică)1. Această organizare structurală îi permite aparatului cardiovascular să îşi îndeplinească principala funcţie, aceea de a asigura transportul diferitelor molecule (nutrienţi, produşi de metabolism, gaze sanguine, hormoni etc.) între diferitele părţi ale organismului 1•

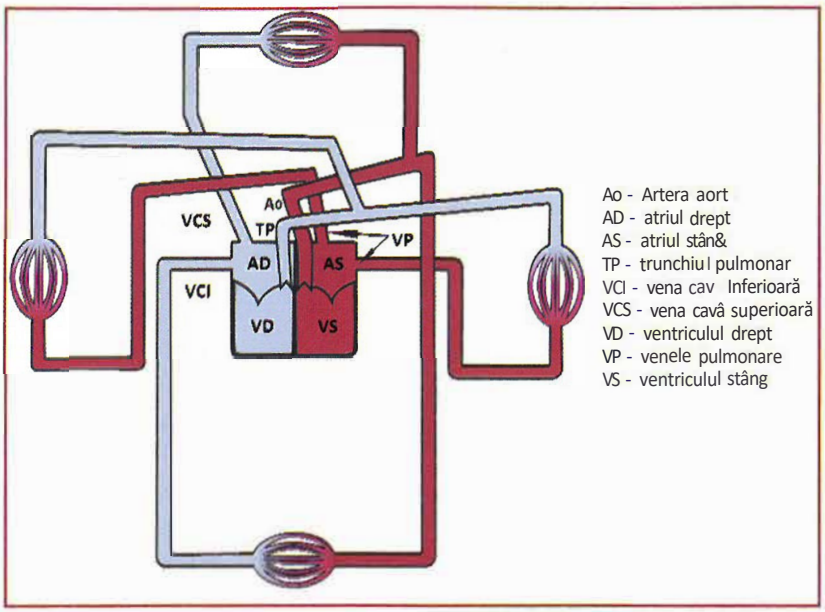


Figura 1. - Organizarea structurală a aparatului cardiovascular (adaptată după 2)

PROPRIETĂŢILE MIOCARDULUI

Miocardul deţine o serie de proprietăţi electrice (excitabilitate, automatism, conductibilitate) şi mecanice (inotropism, lusitropism) specifice.

PROPRIETĂTILE ELECTRICE ALE MIOCARDULUI

Fenomenele electrice care iau naştere Ia nivelul celulelor miocardice sunt consecinţa distribuţiei inegale a ionilor de o parte şi de cealaltă a membranei (Tabelul 1) şi a mişcărilor transmembranare ale acestor ioni între spaţiile intra- şi extracelular. Această distribuţie inegală a ionilor de-o parte şi de cealaltă a membranei determină existenţa în repaus (în absenţa unei stimulări electrice) a unui gradient de potenţial electric de circa 80-90 mV între spaţiile intra- şi cel extracelular, spaţiul intracelular fiind mai electronegativ. Această diferenţă de potenţial electric este cunoscută sub numele de **potenţial de repaus.** Schimbarea acestui potenţial de membrană în sensul unei electronegativităţi şi mai importante a spaţiului intracelular poartă numele de *hiperpolarizare.* Invers, reducerea electronegativităţii spaţiului intracelular poartă denumirea de *depolarizare.* Revenirea potenţialului intracelular la valorile de repaus după o depolarizare anterioară poartă numele de *repolarizare*[2].

TABELUL 1. **Concentraţiile normale ale principalilor ioni în spaţiile intra- şi extracelular**

Ionul	Concentratia extracelulară (mM/1)	Concentraţia intracelulară (mM/1)
Na+	135 - 145	10 - 15
K+	3,5 - 5,0	140 - 150
Ca^{2+}	1 - 2	10-4
cl-	110 - 120	4 - 10

Datorită structurii sale bilipidice, membrana miocitelor cardiace *(sarcolema)* se comportă ca o membrană semipermeabilă, blocând trecerea liberă a ionilor. Transportul transmembranar al ionilor devine astfel posibil doar prin intermediul unor *proteine transmembranare,* clasificate pe baza modului lor de funcţionare în *canale ionice, pompe ionice* şi *sisteme de cotransport.* Atunci când sunt deschise, **cana-**

lele ionice permit trecerea pasivă a ionilor prin membrană, pe baza *gradientului electro-chimic,* luând astfel naştere **curenţi ionici.** Deschiderea acestor canale poate fi rezultatul modificărilor potenţialului membranar (canale voltaj-dependente), modificărilor mecanice ale membranei (canale activate de întindere) sau al acţiunii unor substanţe chimice la nivelul canalului sau al unor receptori membranari adiacenţi (canale activate de liganzi). Cei mai importanţi curenţi ionici activi la nivel cardiac sunt curenţii de sodiu (INa), potasiu (IK) şi calciu (Ic_3). Spre deosebire de canalele ionice, **pompele ionice** asigură transportul transmembranar activ (cu consum de energie) al ionilor în sens invers gradientului de concentraţie. La nivel cardiac, cele mai importante pompe ionice sunt reprezentate de ATP-aza Na^+/K^+-dependentă şi de ATP-aza Ca^{2+}-dependentă. **Sistemele de cotransport** asigură legarea şi transferul transmembranar al ionilor. Transportul este unul pasiv, însă funcţionarea acestor sisteme este dependentă de activitatea pompelor ionice, care generează gradientul de concentraţie necesar transferului transmembranar al ionilor prin aceste sisteme. Cel mai important sistem de cotransport activ la nivel cardiac este antiportul $Na^+/c\ a^{2+}$.

Excitabilitatea (batmotropismul) reprezintă capacitatea celulelor miocardice de a răspunde la un stimul electric a cărui intensitate depăşeşte valoarea prag prin generarea unui **potenţial de acţiune.** Activarea electrică a celulelor miocardice se supune *legii totul sau nimic* - dacă intensitatea stimulului electric este prea joasă, acesta nu va determina activarea electrică a celulei; dacă stimulul electric atinge valoarea prag, celula va răspunde prin generarea unui potenţial de acţiune de intensitate maximă (odată atinsă valoarea prag, amplitudinea potenţialului de acţiune nu depinde de intensitatea curentului care l-a generat). *Potenţialul de acţiune de tip rapid,* specific miocitelor atriale, ventriculare şi fibrelor Purkinje, prezintă cinci faze distincte. În mod caracteristic, aceste celule sunt puternic polarizate, au un potenţial de repaus stabil, depolarizare rapidă, iar repolarizarea prezintă o fază de platou (Figura 2, A)2, 3.

- *Faza O* (de *depolarizare rapidă)* a potenţialului de acţiune reprezintă răspunsul celular la un stimul electric capabil să determine activarea rapidă a INa şi pătrunderea consecutivă în celulă a Na^+-ului, pe baza gradientului electro-chimic. Pătrunderea Na^+ în celulă pe parcursul acestei faze va determina inversarea potenţialului transmembranar, până la valori de = + 30 mV.
- *Faza 1* (de *repolarizare iniţială)* este faza în care are loc reducerea rapidă a potenţialului transmembranar până la = O mV, fiind rezultatul (i) reducerii marcate a INa, (ii) efluxului de K^+ secundar activării curentului de K^+ tranzitor spre exterior $_{Oto)}$ şi *(iii)* influxului de c1-

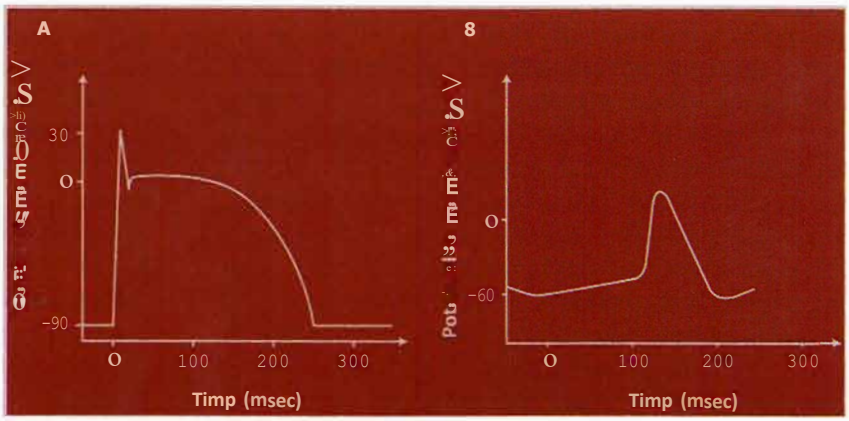


Figura 2. - Principalele tipuri de potenţiale de acţiune întâlnite în cordul uman. *(A)* Potenţialul de acţiune cu răspuns rapid, caracteristic miocarl dului atrial, ventricular si fibrelou Purkinje. *(B)* Potenţialul de acţiune cu răspuns lent, caracteristic celulelor nodurilor sinoatrial şi atrioventricular.

prin canalele de cl- voltaj-dependente. Datorită distribuţiei inomogene a Ito în grosimea miocardului ventricular, această fază este mult mai proeminentă la nivelul fibrelor Purkinje şI al miocardului subepicardic decât la nivelul zonei subendocardice[3].

- *Faza 2* (de *platou)* a potenţialului de acţiune este caracteristică fibrelor miocardice cu răspuns rapid, fiind absentă la nivelul fibrelor cu răspuns lent. Pe parcursul acestei faze, potenţialul de membrană se menţine la valori relativ constante ca urmare a atingerii unui echilibru între influxul de Ca^{2+} (asigurat de curentul lent de Ca^{2+} [Ica-d) şi efluxul de K^+ (asigurat de activarea progresivă a curentului de K^+ rectificator întârziat [I_K]), precum şi datorită reducerii semnificative a curentului de K^+ rectificator spre interior (IK1), care asigura efluxul bazal de K^+ (fenomen cunoscut sub numele de *rectificare anormală)*[2, 3].
- *Faza 3* (de *repolarizare finală)* este caracterizată prin revenirea potenţialului de membrană la valorile sale de repaus. Pe parcursul acestei faze, curenţii cationici spre interior (în special Ica-L) se reduc progresiv, fiind depăşiţi de curenţii cationici spre exterior (IK!• care se reactivează pe parcursul acestei faze, şi IK)-
- *Faza 4 (de repaus)* a potenţialului de acţiune este rezultatul efluxului ionilor de Na^+ şi Ca^{2+} care au pătruns în celulă, echilibrat de influxul ionilor de K^+ care au părăsit celula în timpul potenţialului de acţiune. Transferul transmembranar al acestor ioni are loc în special prin intermediul pompei de Na^+/K^+ (care expulzează Na^+ din celulă în schimbul introducerii K^+-ului), al antiportului Na^+/ca^{2+} (care expulzează Ca^{2+} din celulă în schimbul introducerii Na^+-ului) şi, într-o mai mică măsură, al pompei de Ca^{2+} (care expulzează Ca^{2+} din celulă). Menţinerea potenţialului de repaus se datorează în special efluxului bazal de K^+ prin intermediul IK1.

În ciuda excitabilităţii lor intrinseci, capacitatea celulelor miocardice de a răspunde la stimuli electrici nu este însă continuă, ci intermitentă, fiind definite o serie de **perioade refractare,** pe parcursul cărora celulele nu pot răspunde normal unei noi stimulări electrice. Întrucât declanşarea potenţialului de acţiune depinde de activarea INa• existenţa acestor perioade refractare este în strânsă legătură cu capacitatea stimulului electric de a (re)deschide canalele sarcolemale de Na^+ voltaj-dependente *Perioada refractară absolută* reprezintă intervalul de timp pe parcursul căruia celula nu poate răspunde unui nou stimul electric, indiferent de intensitatea acestuia, canalele sarcolemale de Na^+ nefiind încă recuperate din activarea anterioară. Pe parcursul *perioadei refractare efective,* odată cu recuperarea treptată a unor canale de Na^+, stimuli electrici de intensitate mare pot declanşa răspunsuri locale, care se vor propaga însă doar într-o regiune limitată la celulele adiacente zonei stimulate. Pe parcursul *perioadei refractare relative,* stimuli electrici de intensitate mare pot declanşa potenţiale de acţiune propagate, care vor avea însă o morfologie diferită de cea a potenţialelor de acţiune fiziologice (amplitudine mai redusă, depolarizare mai lentă, repolarizare mai scurtă)[3]. Existenţa la nivelul miocitelor cardiace a fazei de platou face ca durata perioadelor refractare la acest nivel să fie una lungă (≈ 250-300 msec la nivelul miocitelor ventriculare, faţă de ≈ 1-3 msec la nivelul fibrelor musculare scheletice). Această caracteristică împiedică activarea miocitelor cardiace înainte ca acestea să fie aproape complet relaxate, prevenind astfel fenomenul de sumare a contracţiei musculare şi tetanizarea fibrelor musculare cardiace, aspect extrem de important în condiţiile în care pomparea sângelui în circulaţie impune prezenţa unei alternanţe de contracţii şi relaxări[2].

Automatismul miocardic (cronotropismul) reprezintă capacitatea unor celule cardi-

ace de a genera spontan, ritmic, impulsuri electrice. Această proprietate este specifică celulelor *pacemaker* ale nodurilor sinoatrial şi atrioventricular şi se bazează pe activitatea electrică specifică acestor celule, caracterizate prin *potenţiale de acţiune de tip lent.* Spre deosebire de fibrele cu răspuns rapid, aceste celule sunt slab polarizate (au un potenţial de repaus de -55 mV - -60 mV), au depolarizare lentă, nu prezintă fază de platou şi au un potenţial de repaus instabil datorită *depolarizării diastolice spontane* (Figura 2, B). Pe parcursul depolarizării diastolice spontane, electronegativitatea potenţialului de membrană se reduce progresiv până la atingerea nivelului prag necesar declanşării potenţialului de acţiune. Întregul proces are loc în absenţa oricărei stimulări electrice extrinseci, fiind rezultatul (i) influxului de cationi (în special Na^+, K^+) asigurat de curentul spre interior activat de hiperpolarizare *(funny current;* If), *(ii)* influxului de Ca^{2+} asigurat de curentul de Ca^{2+} de tip T (Ica-T), *(iii)* reducerii marcate a activităţii IK, activ pe parcursul fazei de repolarizare, şi deci a efluxului de K^+ şi *(iv)* absenţei la nivelul acestor celule a IKI, principalul curent responsabil de menţinerea potenţialului de repaus la nivelul fibrelor cu răspuns rapid. Influxul de cationi necompensat de un eflux concomitent de cationi determină depolarizarea progresivă a acestor fibre, până la atingerea potenţialului prag necesar activării Ica-L, principalul curent responsabil de depolarizarea (faza O) acestor fibre. Cu toate că fibrele Purkinje exprimă şi ele If (şi deţin astfel proprietăţi de pacemaker), aceste celule exprimă şi IK1, având o viteză mult mai redusă a depolarizării diastolice spontane[2-4]. Deşi atât celulele nodului sinoatrial, cât şi cele ale nodului atrioventricular şi fibrele Purkinje deţin proprietăţi de automatism, frecvenţa de descărcare a acestor centri este diferită, aceasta fiind dictată de panta depolarizării diastolice spontane, de potenţialul prag necesar activării Ica-L şi de potenţialul diastolic maxim. Astfel, la individul adult, nodul sinoatrial are o frecvenţă de descărcare de 70-80 bătăi/minut, faţă de 50-60 bătăi/minut pentru nodul atrioventricular şi de doar 15-40 bătăi/minut în cazul fibrelor Purkinje. Pacemaker-ul cu cea mai mare frecvenţă de descărcare poartă numele de *pacemaker dominant,* acesta inhibând activitatea de pacemaker a tuturor celorlalţi centri (numiţi *pacemakeri subsidiari)* şi impunând frecvenţa de activare a celulelor cardiace (frecvenţa cardiacă)2-4.

Conductibilitatea miocardică (drornotropismul) reprezintă capacitatea celulelor cardiace de a propaga impulsul electric generat la nivelul pacemaker-ului dominant la toate celulele miocardului contractil, care se vor activa electric şi ulterior se vor contracta. Propagarea impulsurilor electrice de la o celulă la celulele adiacente se realizează prin intermediul *joncţiunilor gap,* la nivelul cărora se găsesc canale ionice numite *conexoni,* alcătuite la rândul lor din subunităţi proteice transmembranare numite *conexine.* La nivelul cordului, cele mai importante conexine sunt conexina 43 (exprimată la nivelul miocardului ventricular şi în măsură mai redusă la nivelul miocardului atrial), conexina 40 (exprimată în special la nivelul fibrelor Purkinje) şi conexina 45 (exfrimată în special în ţesuturile embrionare) . Odată o celulă depolarizată, interiorul acesteia devine mai electropozitiv decât cel al celulei învecinate, încă neactivate. Între cele două celule ia astfel naştere un gradient electric ce va determina transferul de cationi dinspre celula activată înspre cea inactivată, care va suferi la rândul său o depolarizare uşoară, suficientă pentru a determina deschiderea canalelor de Na^+ şi astfel declanşarea unui potenţial de acţiune.

Impulsurile generate la nivelul nodului sinoatrial se propagă astfel, din aproape în aproape, în întreaga masă atrială, declanşând *depolarizarea atrială.* Din raţiuni anatomice logice, la nivel atrial, depolarizarea progresează dinspre dreapta spre stânga şi de sus în jos. Cu toate că din punct de vedere funcţional se descriu la nivel atrial trei căi preferenţiale,

internodale, de conducere a impulsurilor electrice (fasciculul anterior - Bachmann, fasciculul mijlociu - Wenckebach şi fasciculul posterior - Thorel), pe traiectul cărora conducerea impulsurilor electrice pare a fi mai rapidă decât în restul miocardului atrial, existenţa anatomică a acestor tracturi este controversată, ele fiind probabil doar rezultatul arhitecturii miocardului atrial (fibre de dimensiuni mai mari, cu orientare cap-la-cap)[2, 3].

tul lor[2, 3]. Primele regiuni ventriculare activate vor fi regiunile mijlocie şi apicală ale septului interventricular (care se activează dinspre stânga spre dreapta), urmate de pereţii liberi ai celor doi ventriculi (începând din zona subendocardică şi de la baza muşchilor papilari). Ulterior, *depolarizarea ventriculară* progresează din aproape în aproape, de la o celulă la alta, înspre zonele subepicardice, aproape concentric, ultima zonă activată fiind regiu-

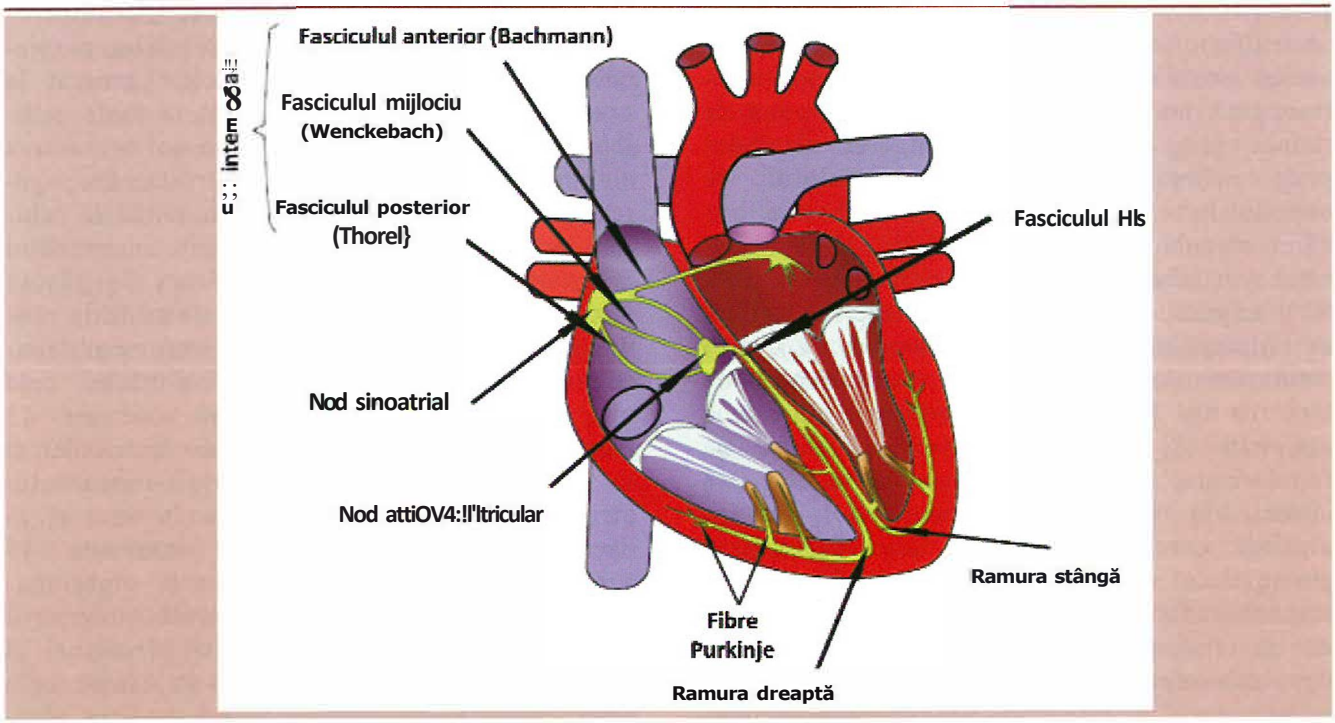


Figura 3. - Sistemul excito-conductor al inimii (adaptată după 2).

Întrucât atriile şi ventriculii sunt complet separate de o masă de ţesut fibros ce acţionează ca un izolator electric, *conducerea prin nodul atrioventricular* (şi ulterior prin reţeaua His-Purkinje) reprezintă singura cale fiziologică de pasaj al impulsurilor electrice dinspre atrii înspre ventriculi (Figura 3). Cu toate că aceste structuri traversează zone de miocard ventricular, transmiterea impui-surilor electrice dinspre sistemul His-Purkinje înspre miocitele ventriculare este posibilă doar la capetele fibrelor Purkinje, nu şi pe traiectul lor[2, 3]. Primele regiuni ventriculare activate vor fi regiunile mijlocie şi apicală ale septului interventricular (care se activează dinspre stânga spre dreapta), urmate de pereţii liberi ai celor doi ventriculi (începând din zona subendocardică şi de la baza muşchilor papilari). Ulterior, *depolarizarea ventriculară* progresează din aproape în aproape, de la o celulă la alta, înspre zonele subepicardice, aproape concentric, ultima zonă activată fiind regiunea laterală a bazei ventriculului stâng. Impulsurile electrice ajung în mod normal la toate regiunile ventriculare într-un interval de timp foarte scurt (= 0,03-0,06 sec), astfel încât întregul miocard ventricular începe contracţia aproape în acelaşi timp, după care continuă să se contracte pentru încă = 0,3 sec[2]. Acest sincronism aproape perfect al contracţiei este imperios necesar pentru pomparea eficientă a sângelui. Întrucât durata potenţialelor de acţiune este mai scurtă în zonele subepicardice faţă de cele subendocardice, *repolarizarea ven-*

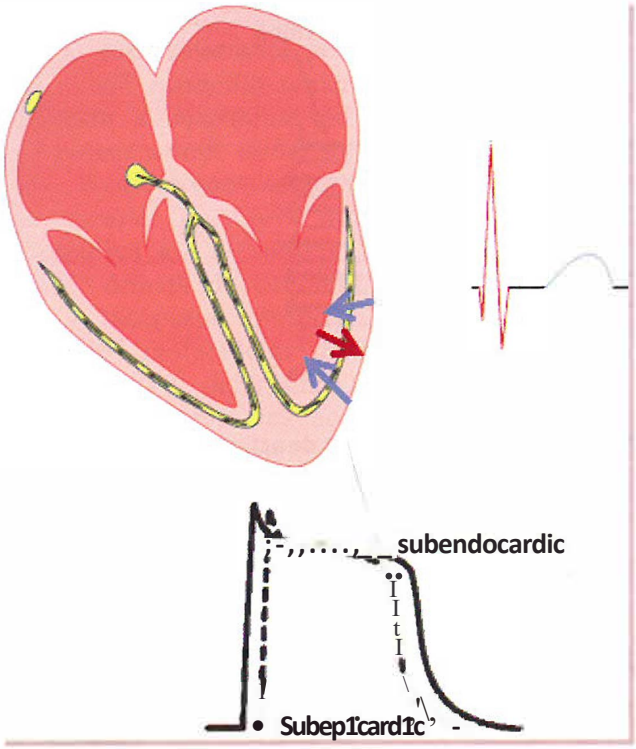


Figura 4. - Depolarizarea ventriculară progresează dinspre endocard înspre epicard (săgeata roşie). Datorită duratei mai scurte a potenţialelor de acţiune în regiunea subepicardică (imaginea de jos), repolarizarea ventriculară progresează dinspre epicard înspre endocard (săgeţile albastre), generând unde T pozitive în majoritatea derivaţiilor.

triculară începe în regiunile subepicardice şi progresează înspre endocard (în direcţia opusă depolarizării)5, explicând orientarea undelor T pe electrocardiogramă în aceeaşi direcţie cu cea a undelor R, şi nu invers, aşa cum ar fi de aşteptat (Figura 4).

PROPRIETĂŢILE MECANICE ALE MIOCARDULUI

Unitatea celulară responsabilă de funcţia contractilă a miocardului este *miocitul.* Cu toate că peste 70% din celulele miocardului sunt celule non-contractile, circa 75% din masa miocardică este reprezentată de miocitele cardiace (celule musculare de formă cilindrică, cu o lungime de 80-120 µm şi un diametru de 10-15 µm). Miocitele cardiace sunt înconjurate de o membrană *(sarcolema),* care delimitează citoplasma celulară *(sarcoplasma),* au cel mai adesea un singur nucleu şi numeroase organite celulare. Conexiunile intercelulare sunt asigurate de structuri numite *discuri intercalare,* care asigură atât conexiunea electrică dintre celule (prin *joncţiunile gap),* cât şi pe cea mecanică (prin *desmozomi).* Se realizează astfel o structură morfofuncţională compactă de tip *sinciţiu*[6].

Aproape 50% din volumul miocitelor cardiace este reprezentat de *aparatul contractil,* organizat într-o reţea de *miofibrile* cu aspect striat (similar celui observat în musculatura scheletică), consecinţa distribuţiei ordonate a filamentelor groase de **miozină** şi a celor subţiri de **actină** (Figura 5, A). Alte circa 30% din volumul celular sunt reprezentate de *mitocondrii,* care asigură cea mai mare parte din energia chimică necesară desfăşurării contracţiei. **Sarcomerul,** unitatea funcţională a miocitului (Figura 5, A), cuprinde pe lângă filamentele de actină şi miozină şi o serie de alte proteine cu roluri reglatoare şi structurale precum *troponina, tropomiozina* sau *titina.*

Fiecare moleculă de **miozină** constă din şase lanţuri polipeptidice (două lanţuri grele şi patru lanţuri uşoare). Cele două lanţuri grele sunt înfăşurate unul în jurul celuilalt, formând „corpul" moleculei de miozină; la una dintre extremităţi, cele două lanţuri se desfac şi se pliază, formând structuri globulare cu activitate ATP-azică („capetele" moleculei de miozină), conectate de „corp" printr-un „braţ". Cele patru lanţuri uşoare, dispuse în regiunea „braţelor" moleculei de miozină (câte două pentru fiecare „braţ"), funcţionează ca modulatori, reglând activitatea ATP-azică a lanţurilor grele de miozină în timpul contracţiei. „Braţele" şi „capetele" moleculei de miozină se proiectează în afară, formând *punţile* ce vor interacţiona cu moleculele de actină adiacente (Figura 5, B). Filamentele de **actină** formează cea mai mare parte a filamentelor subţiri, fiind formate din

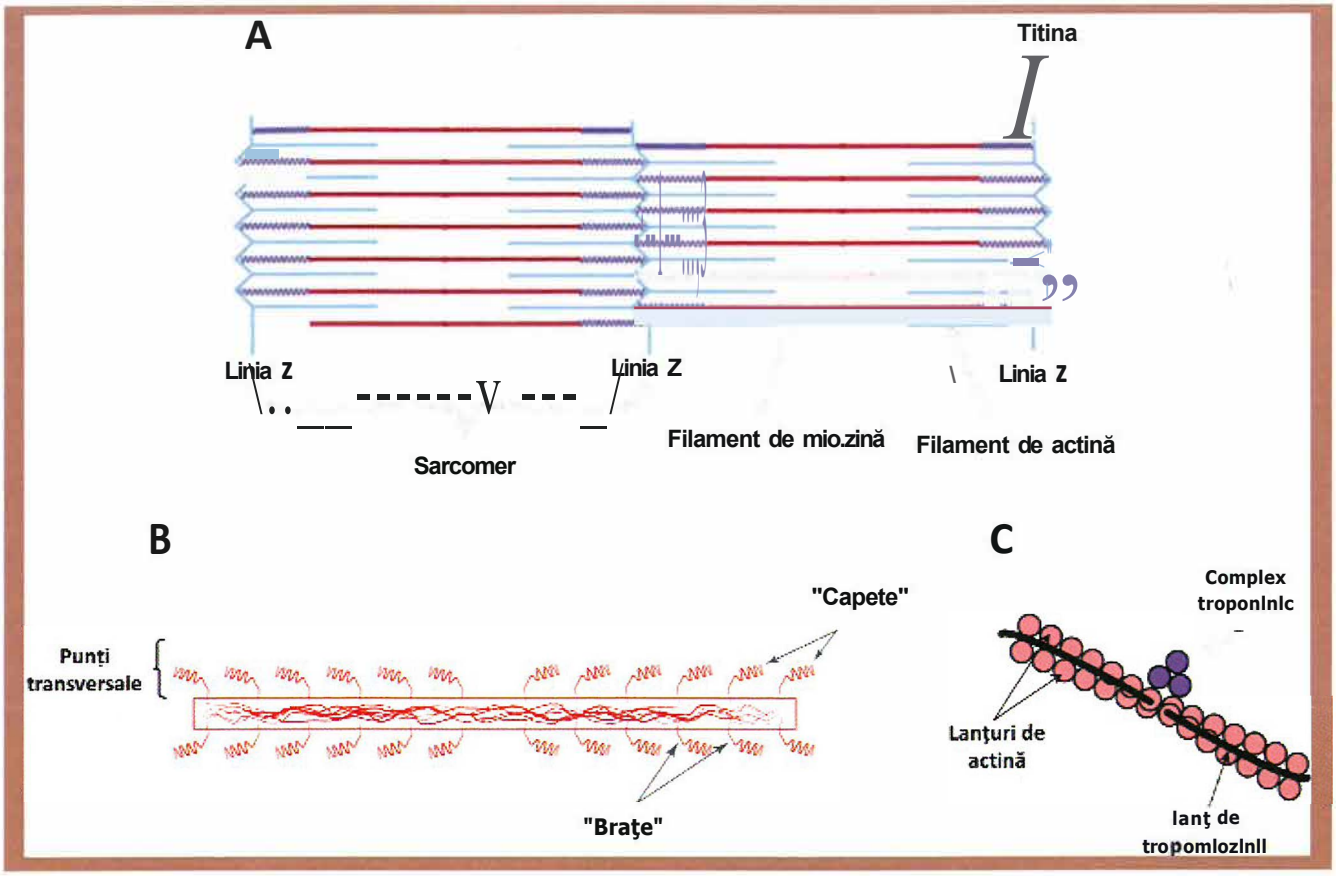


Figura 5. - *(A)* Distribuţia filamentelor subţiri (albastru deschis) şi groase (roşu) la nivelul miofibrilelor. Moleculele elastice de titină (albastru închis) asigură legarea filamentelor groase de liniile Z. *(B)* Distribuţia spaţială a moleculelor de miozină la nivelul unui filament gros. *(C)* Structura unui filament subţire.

două lanţuri de actină împletite helicoidal, cu una dintre extremităţi fixată la nivelul liniei Z a sarcomerului, iar cealaltă glisând între filamentele de miozină. În şanţurile dintre cele două lanţuri de actină se găsesc lanţuri discontinue de *tropomiozină* (cu rol de a bloca interacţiunea actină-miozină în afara contracţiei). *Complexul troponinic,* format din troponina C (cu rol în legarea Ca^{2+}-ului), troponina T (cu rol în legarea de tropomiozină) şi troponina I (cu rol de a inhiba interacţiunea actină-miozină), este localizat tot la nivelul filamentelor subţiri, la nivelul punctelor de inflexiune dintre cele două lanţuri de actină (Figura 5, C)[1, 2, 6].

Contractilitatea miocardică (inotropismul) reprezintă capacitatea miocitelor cardiace de a se contracta şi de a efectua lucru mecanic. La baza acestei proprietăţi se află *cuplul electro-contractil.* Miocitele cardiace dispun de depozite importante de Ca^{2+} (la nivelul sarcolemei, sarcoplasmei, mitocondriilor şi în special la nivelul reticulului sarcoplasmic [RS]). Eliberarea acestor ioni de Ca^{2+} şi participarea lor la mecanismul contracţiei necesită însă un semnal provenit din spaţiul extracelular, reprezentat de deschiderea canalelor lente de Ca^{2+} în timpul fazei de platou a potenţialului de acţiune (Figura 6). Creşterea concentraţiei intracelulare de Ca^{2+} prin influxul de Ca^{2+} *via*

Ica-L, deşi insuficientă pentru a declanşa contracţia, este suficientă pentru a activa *canalele de Ca2+ ryanodin-sensibile* de la nivelul RS şi pentru a determina eliberarea de Ca2+ din RS, proces numit *eliberare de Ca2+ indusă de Ca2+*. Acest proces asigură creşterea marcată a concentraţiei de Ca^{2+} intracelular şi legarea consecutivă a Ca^{2+}-ului de moleculele de troponină, urmată de declanşarea contracţiei.

La începutul contracţiei, legarea ATP de „capetele" moleculelor de miozină, urmată de hidroliza ATP, determină flectarea „capetelor" miozinei şi apropierea acestora de filamentele de actină. În paralel, legarea Ca^{2+}-ului de moleculele de troponină determină deplasarea complexului troponină-tropomiozină şi eliberarea situsurilor de legare a miozinei de la suprafaţa moleculelor de actină, având ca rezultat formarea punţilor acto-miozinice. Acest proces va declanşa deflectarea „capetelor" moleculei de miozină, determinând glisarea filamentelor de actină înspre centrul sarcomerului şi astfel scurtarea acestuia. În timpul acestui proces, moleculele de ADP şi fosfat fixate de „capetele" miozinei sunt eliberate, permiţând fixarea unei noi molecule de ATP. Astfel, întregul proces reîncepe, ducând la glisarea progresivă a moleculelor de actină înspre centrul sarcomerului şi astfel la scurtarea progresivă a acestuia, procesul continuând atâta timp cât concentraţia intracelulară a Ca^{2+}-ului rămâne crescută!, 2 6_

Relaxarea miocardică (lusitropismul) reprezintă capacitatea celulelor miocardice de a se relaxa, permiţând umplerea camerelor cardiace în condiţiile unor presiuni normale. Relaxarea miocitelor cardiace este dependentă de revenirea concentraţiei Ca^{2+}-ului intracelular la valorile de repaus. Acest proces are loc atât prin expulzia Ca^{2+}-ului din celulă prin intermediul pompei sarcolemale de Ca^{2+} şi mai ales al antiportului Na^+/Ca^{2+}, cât şi prin recaptarea Ca^{2+}-ului de către RS prin intermediul pompei de Ca^{2+} a RS (SERCA) (Figura 6).

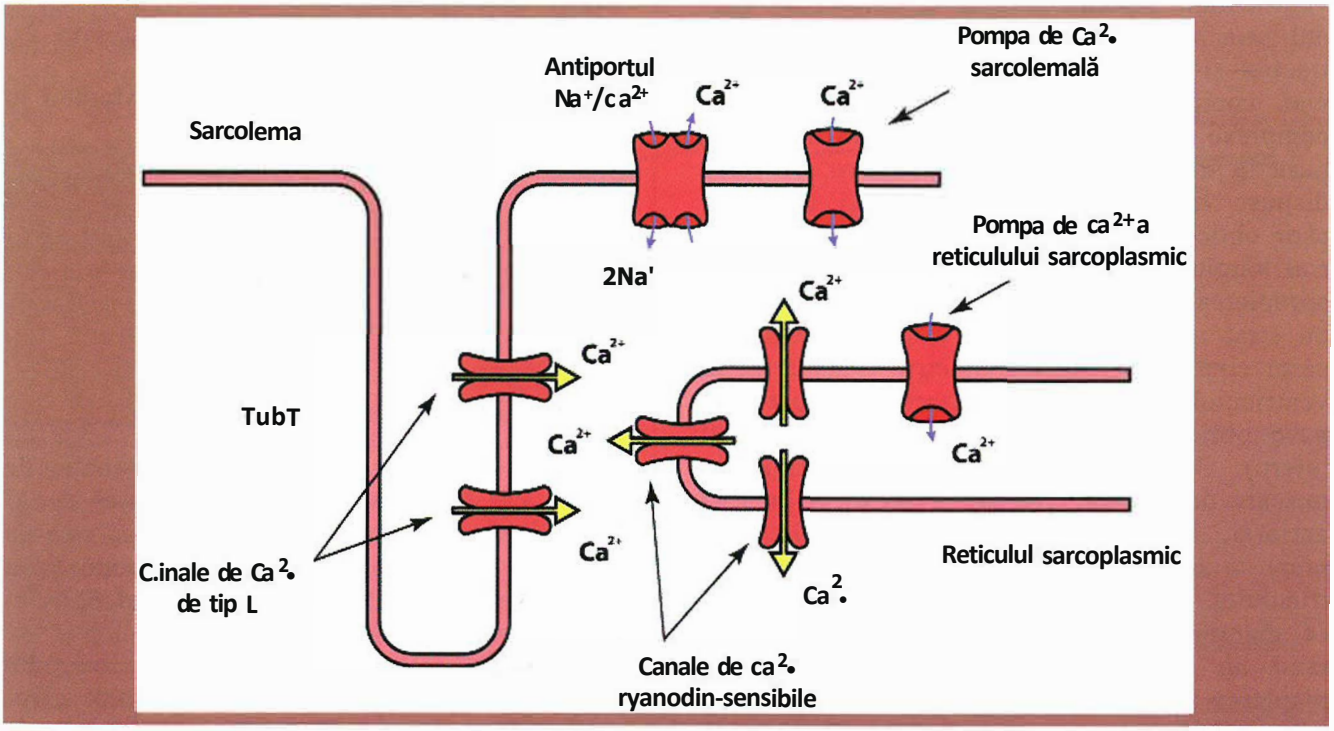


Figura 6. - Dinamica ionilor de Ca^{2+} în timpul contracţiei şi relaxării (adaptată după[2]).

la valorile de repaus determină decuplarea Ca^{2+}-ului de moleculele de troponină şi reaşezarea moleculelor de tropomiozină în şanţurile lanţurilor de actină, împiedicând astfel interacţiunea actină-miozină. În condiţii de echilibru ionic şi energetic, cantitatea de Ca^{2+} care a pătruns în celulă din spaţiul extracelular în timpul fazei de platou a potenţialului de acţiune va fi expulzată din celulă prin intermediul antiportului $Na^{+}/c\,a^{2+}$ şi al pompei sarcolemale de Ca^{2+}, în timp ce cantitatea de Ca^{2+} eliberată de RS în timpul cuplării electro-contractile va fi recaptată de RS prin intermediul SERCA. Întrucât procesul relaxării implică îndepărtarea activă (dependentă de o serie de ATP-aze) a Ca^{2+}-ului din sarcoplasmă, relaxarea miocardică este, la fel ca şi contracţia, un proces activ, care implică consum de energie.

Principiul contracţiei cardiace este unul relativ simplu - contracţia miocitelor ventriculare reduce diametrele şi creşte presiunea intraventriculară, forţând sângele să părăsească cordul prin valvele semilunare. Mecanismul contracţiei şi relaxării ventriculare este însă mult mai complex, în special datorită orientării complexe a fibrelor musculare, care sunt dispuse în trei straturi - un strat intern, cu fibre dispuse longitudinal (între bază şi apex) şi uşor oblic, a căror contracţie scurtează diametrul longitudinal al ventriculului stâng, cauzând apropierea valvei mitrale de apexul ventricular; un strat mijlociu, cu fibre dispuse circular, a căror contracţie reduce diametrul transversal al ventriculului; şi un strat extern, cu fibre dispuse oblic (în sens contrar celor din stratul intern). Contracţia fibrelor oblice determină o mişcare de *torsiune* (rotaţie a apexului în sens antiorar, în paralel cu rotaţia bazei în sens orar) ce asigură un efect de „stoarcere" a ventriculului. În timpul relaxării, aceste fibre oblice determină o mişcare de *detorsiune,* generând un efect de "sucţiune" ce favorizează umplerea ventriculară la presiuni normale (scăzute). Toate aceste modificări se aplică cu predilecţie ventriculului stâng. La nivelul ventriculului drept modificările diferă, în special datorită pereţilor mult mai subţiri şi formei diferite (în repaus ventriculul stâng are o formă aproape conică, în timp ce ventriculul drept se aseamănă unei calote sau unui buzunar). În timpul contracţiei, diametrul longitudinal al ventriculului drept se reduce prin mişcarea în jos a bazei şi în sus a apexului, iar contracţia peretelui liber şi a septului interventricular (care bombează înspre cavitatea ventriculului drept) determină reducerea diametrului transversal. În condiţii normale, ventriculul drept are o minimă mişcare de îngroşare şi torsiune, aproape o treime din presiunea pe care o generează provenind din contracţia ventriculului stâng, prin intermediul septului interventricular, al pericardului şi al fibrelor musculare comune7.

CICLUL CARDIAC

Ciclul cardiac reprezintă secvenţa coordonată a fenomenelor mecanice, şi consecutiv a variaţiilor de volum şi presiune (Tabelul 2),

TABELUL 2. **Valorile fiziologice ale presiunilor în cavităţile inimii şi în arterele mari**

Compartiment	Presiune sistolică (mmHg)	Presiune diastolică (mmHg)
Atriul stâng	6 - 12	0 - 2
Ventriculul stâng	110 - 130	2 - 12
Ventriculul drept	20 - 30	0 - 5
Aorta	110 - 130	70 - 90
Trunchiul pulmonar	12 - 30	7 - 10

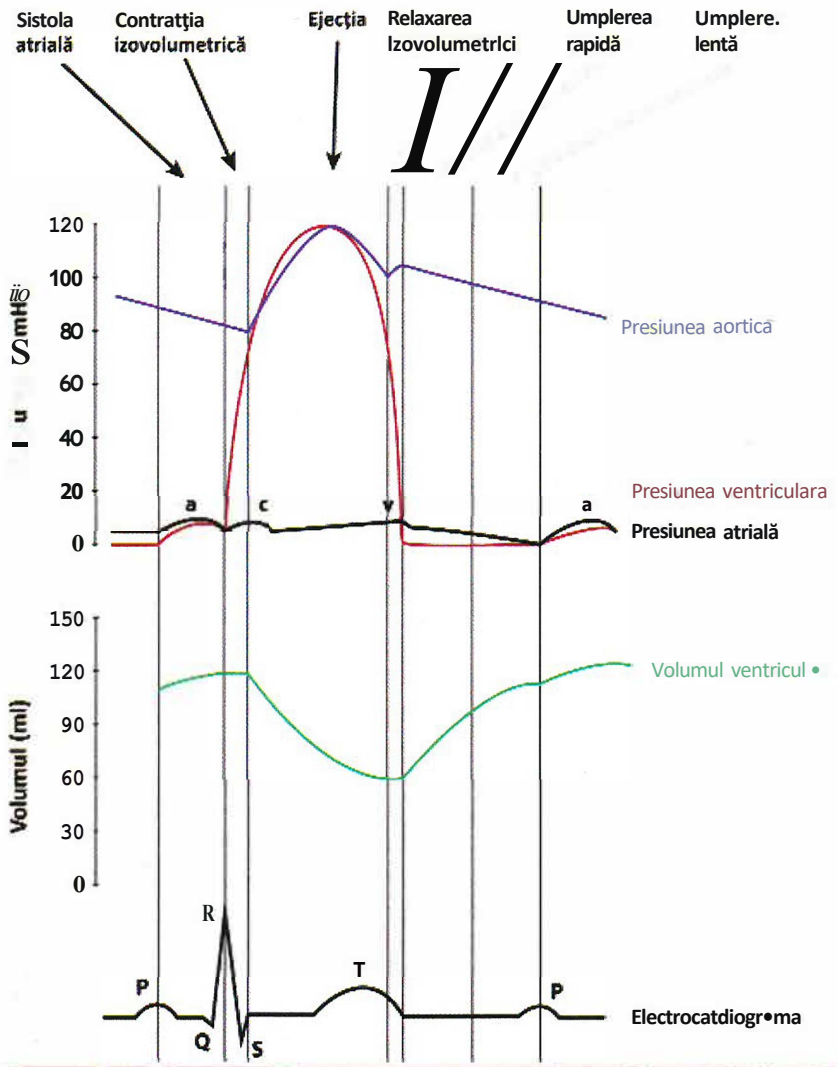
care au loc la nivelul cordului în funcţie de timp. La o frecvenţă cardiacă fiziologică de 75 de bătăi/minut, durata unui ciclu cardiac este de 0,80 sec, din care = 0,30 sec corespund fazei de contracţie *(sistola)* şi = 0,50 sec fazei de relaxare *(diastola)3.*

Întrucât fenomenele mecanice ale cordului le urmează pe cele electrice, iar primele celule cardiace care se depolarizează sunt cele atriale, contracţia mecanică a atriilor **(sistola**

atrială) este considerată prima fază a ciclului cardiac (Figura 7). Similar depolarizării, contracţia atrială progresează de la dreapta la stânga şi de sus în jos, explicând de ce, în ciuda absenţei valvelor la joncţiunea dintre vene şi atrii, sângele nu curge înapoi în vene în timpul acestei faze.

Sistola ventriculară îi urmează celei atriale, fiind împărţită în două faze - contracţia izovolumetrică şi faza de ejecţie rapidă. *Contracţia izovolumetrică* începe la scurt timp după începutul complexului QRS pe ECG (Figura 7) şi durează până la deschiderea valvelor semilunare. Imediat după începerea contracţiei ventriculare, presiunea intraventriculară o depăşeşte pe cea intra-atrială, determinând închiderea valvelor atrioventriculare. Întrucât atât valvele semilunare cât şi cele atrioventriculare sunt închise, iar sângele este un fluid incompresibil, în ciuda creşterii rapide a presiunii intraventriculare, volumul ventricular rămâne constant. Creşterea presiunii continuă până când presiunea intraventriculară atinge presiunea diastolică din arterele mari, moment în care are loc deschiderea valvelor semilunare şi începe ejecţia. *Faza de ejecţie rapidă* începe odată cu deschiderea valvelor semilunare şi durează până la atingerea vârfului curbei de presiune intraventriculară. Deşi la frecvenţe cardiace normale această fază reprezintă abia o treime din durata totală a ejecţiei, ea asigură circa 60% din volumul total de sânge pompat de ventricul într-un ciclu cardiac.

Diastola ventriculară urmează sistolei ventriculare, fiind la rândul ei împărţită în mai multe faze. *Ejecţia lentă,* care urmează ejectiei rapide, durează până la închiderea valvelor semilunare. În timpul ejecţiei lente, atât presiunea intraventriculară cât şi cea intraarterială scad, la sfârşitul acestei faze presiunea intra-arterială depăşind-o pe cea intraventriculară. În ciuda inversării gradientului de presiune, sângele va continua să curgă dinspre ventriculi înspre arterele mari datorită energiei inerţiale a sângelui. Momentul închiderii valvelor semilunare este marcat pe curba de presiune a arterelor mari de *incizura dicrotă,* urmată de o undă uşor ascendentă, generată de tendinţa sângelui



iFigura 7. - Diagrama Wigger - reprezentare schematică a variaţiilor de presiune la nivelul ventriculului stâng, atriului stâng şi aortei şi al volumului iVentricular, folosind electrocardiograma ca traseu de referinţă.

de a se întoarce înspre ventriculi în momentul închiderii valvelor semilunare şi ciocnirii sale de valvele semilunare închise. Volumul de sânge pompat de fiecare ventricul în timpul unui ciclu cardiac (= 60-80 ml) poartă numele de **volum sistolic** sau **volum bătaie.** Volumul de sânge rămas în ventricul la sfârşitul ejecţiei poartă numele de **volum telesistolic.** Raportul dintre volumul bătaie şi volumul telediastolic defineşte **fracţia de ejecţie,** valorile normale ale acesteia fiind de 50-70%. *Relaxarea izovolumetrică* începe odată cu închiderea valvelor semilunare. În timpul acestei faze presiunea intraventriculară se reduce, fără însă o modificare considerabilă a volumului ventricular. Relaxarea izovolumetrică se încheie atunci când presiunea intraventriculară coboară sub cea intraatrială, determinând deschiderea valvelor atrioventriculare.

Umplerea ventriculară are loc în trei faze. *Umplerea rapidă* începe imediat după deschiderea valvelor atrioventriculare, când sângele intră rapid în ventriculi pe baza gradientului de presiune atrio-ventricular. Această fază asigură circa două treimi din umplerea ventriculară, contribuţia sa fiind însă puternic dependentă de frecvenţa cardiacă, de suprafaţa valvulară şi de complianţa ventriculară. ln timpul *umplerii lente (diastaza)* presiunile intraatriale şi intraventriculare se egalizează, valva mitrală este deschisă într-o poziţie intermediară, iar fluxul sanguin prin valvele atrioventriculare este minim. Contribuţia acestei faze la umplerea ventriculară este redusă, umplerea ventriculară lentă putând dispărea complet în caz de tahicardie. *Umplerea atrială,* asigurată de sistola atrială, completează faza de umplere ventriculară, la sfârşitul acestei faze ventriculul atingând volumul său maxim **(volumul telediastolic).** Deşi în condiţii normale sistola atrială nu este esenţială pentru umplerea ventriculară (contribuie cu = 25-30% din volumul de umplere al ventriculilor), această fază poate fi critică la pacienţii cu stenoză mitrală sau cu relaxare ventriculară alterată.

Deşi ciclul cardiac este similar din punct de vedere mecanic pentru cei doi ventriculi, din cauza diferenţelor de presiune ale acestora şi a complianţelor diferite ale celor două artere mari, există un mic decalaj în fazele ciclului cardiac între ventriculul stâng şi cel drept - valva mitrală se deschide după cea tricuspidă şi se închide înaintea ei; valva aortică se deschide după cea pulmonară şi se închide înaintea ei8.

Activitatea mecanică a cordului este descrisă în principal prin capacitatea ventriculilor de a se contracta *(funcţia sistolică)* şi relaxa *(funcţia diastolică).* Funcţia diastolică ventriculară este influenţată de capacitatea intrinsecă de relaxare a miocardului *(funcţia lusitropă)* şi de complianţa ventriculară, dar şi de funcţia atrială, de mişcările valvelor atrioventriculare şi de prezenţa pericardului. Funcţia sistolică depinde de **presarcină** (presiunea diastolică ventriculară atinsă imediat înainte de începerea contracţiei, după o umplere completă), de **postsarcină** (presiunea sistolică ventriculară atinsă la momentul începerii ejecţiei ventriculare) şi de capacitatea intrinsecă de contracţie a miocardului *(funcţia inotropă)2,* 3.

Debitul cardiac poate fi privit ca un indicator global al performanţei cardiace, fiind influenţat atât de funcţia sistolică cât şi de cea diastolică. Acesta reprezintă volumul de sânge pompat de ventricul în artera emergentă în interval de un minut, fiind egal cu produsul intre volumul bătaie şi frecvenţa cardiacă. Intrucât cei doi ventriculi funcţionează ca două pompe dispuse în serie, în absenţa unor şunturi, debitul cardiac din circulaţia pulmo-1:ară este egal cu cel din circulaţia sistemică. In timpul repausului, la un volum bătaie mediu de 70 ml şi o frecvenţă cardiacă de = 75 de bătăi/minut, debitul cardiac este de = 5 1/min. Aceste valori pot suferi însă variaţii foarte largi; capacitatea cordului de a-şi ajusta rapid debitul cardiac în funcţie de necesităţi poartă numele de *rezervă cardiacă*[3]. În practica clinică, principala metodă utilizată pentru evaluarea debitului cardiac la pacienţii stabili din punct de vedere hemodinamic este *metoda Fick.* Conform principiului Fick aplicat la

circulaţia pulmonară, debitul cardiac este egal cu raportul dintre cantitatea de 0_2 extrasă din sânge într-un minut la nivel pulmonar şi diferenţa arteriovenoasă a concentraţiei 02. Cantitatea de 0_2 extrasă din sânge la nivel pulmonar poate fi determinată cu ajutorul unor sisteme de ventilaţie cu circuit închis sau poate fi estimată pe baza unor nomograme, în timp ce diferenţa arteriovenoasă sistemico-pulmonară se obţine din datele oximetrice de cateterism. La pacienţii instabili din punct de vedere hemodinamic, metoda preferată este *metoda termodiluţiei.* Aceasta se bazează pe injectarea unui volum prestabilit de soluţie salină rece (15 °C) la nivelul atriului drept şi înregistrarea variaţiilor de temperatură cu ajutorul unui termistor plasat la nivelul arterei pulmonare, debitul cardiac fiind calculat pe baza ariei de sub curba variaţiei de temperatură a sângelui.

MECANISME DE REGLARE A ACTIVITĂŢII CARDIACE

Capacitatea cordului de a-şi adapta debitul la necesităţile metabolice ale ţesuturilor se bazează pe intervenţia unor mecanisme *intrinseci* (care reflectă caracteristici ale muşchiului cardiac *per se)* şi *extrinseci* (care reflectă influenţele sistemului nervos autonom şi ale hormonilor asupra sistemului cardiovascular).

Unul dintre cele mai cunoscute mecanisme intrinseci de reglare a activităţii cardiace este **mecanismul Frank-Starling** (relaţia presarcină - forţă). Conform legii Starling, cordul răspunde unei creşteri a presiunii telediastolice (a presarcinii) prin creşterea volumului bătaie, până la atingerea unui punct maxim, dincolo de care creşterea în continuare a presiunii telediastolice va fi însoţită de scăderea volumului bătaie. Acest mecanism explică atât adaptarea debitului cardiac la bradicardie, când umplerea ventriculară (şi implicit volumul telediastolic) creşte din cauza prelungirii diastolei, cât şi echilibrarea debitelor celor doi ventriculi, prevenind astfel supraîncărcarea uneia din cele două circulaţii, sistemică sau pulmonară, aşa cum se întâmplă de exemplu în insuficienţa cardiacă cronică prin disfuncţie sistolică a ventriculului stâng din cardiomiopatiile dilatative.

Mecanismele extrinseci reflectă influenţa unor neuromediatori şi a unor hormoni asupra activităţii cardiace, consecutivă legării acestora de receptori membranari specifici *(receptori cuplaţi cu proteinele* G). Controlul nervos al inimii este asigurat de ramurile simpatică şi parasimpatică ale sistemului nervos autonom. Eliberarea noradrenalinei din terminaţiile nervoase simpatice şi acţiunea acesteia asupra receptorilor cardiaci beta-adrenergici (cu predilecţie *beta* I) determină (i) creşterea frecvenţei de descărcare a nodului sinusal şi creşterea vitezei de conducere la nivelul nodului atrioventricular şi a sistemului His-Purkinje (prin fosforilarea şi astfel creşterea activităţii unor canale ionice - Ir, Ica-L şi INa); (ii) creşterea forţei de contracţie a miocardului (prin creşterea eliberării de Ca^{2+} din RS, fosforilarea şi creşterea activităţii ATP-azice a miozinei şi fosforilarea troponinei C); *(iii)* favorizarea relaxării miocardice (prin creşterea recaptării Ca^{2+}-ului de către RS); dar şi (iv) accentuarea metabolismului miocardic (prin stimularea lipolizei, a glicolizei anaerobe şi a ciclului Krebs). Acest efect global pozitiv, stimulator al activităţii beta-adrenergice vine însă cu costul unui consum crescut de 0_2, care poate deveni nociv la pacienţi precum cei cu afectare coronariană. Eliberarea acetilcolinei din terminaţiile nervoase parasimpatice şi acţiunea acesteia asupra receptorilor cardiaci *colinergici muscarinici* (cu predilecţie M2) determină scăderea eliberării de noradrenalină din terminaţiile nervoase simpatice, hiperpolarizare celulară (prin creşterea activităţii IK-Ach) şi astfel scăderea frecvenţei cardiace şi a conducerii prin nodul atrioventricular, dar şi scăderea contractilităţii miocardice (prin scăderea activităţii I_{ca-L} şi a sensibilităţii miofilamentelor pentru Ca^{2+}), asigurând astfel un antagonism funcţional al efectelor stimulării simpatice.

PROPRIETĂTILE FIZIOLOGICE ALE SISTEMULUI VASCULAR

Din punct de vedere funcţional, sistemul circulator prezintă trei sectoare vasculare: *(i)* circulaţia arterială, *(ii)* microcirculaţia şi *(iii)* circulaţia venoasă. Fiecare dintre aceste sectoare prezintă particularităţi morfologice, care ţin de structura peretelui vascular, şi particularităţi funcţionale, care ţin de proprietăţile fiziologice ale sistemului vascular (elasticitate, distensibilitate, complianţă şi contractilitate).

Elasticitatea vasculară (elastanţa) reprezintă proprietatea aortei şi a arterelor mari de a se destinde şi de a reveni la forma iniţială, în funcţie de variaţiile de volum şi de presiune ale coloanei de sânge[9]. Comportamentul elastic al arterelor este condiţionat de raportul dintre trei elemente structurale, cu proprietăţi elastice diferite, respectiv *(i)* fibrele elastice, *(il)* musculatura netedă vasculară şi *(iii)* fibrele de colagen (Figura 8). Elasticitatea este maximă la nivelul aortei şi arterelor mari deoarece la nivelul acestora raportul este în favoarea elastinei (artere elastice) şi este minimă la nivelul arterelor medii şi al arteriolelor deoarece la nivelul acestora raportul este în favoarea musculaturii netede (artere musculare). Rolul elasticităţii vasculare este *(i)* de amortizare a variaţiilor sistolo-diastolice ale presiunii arteriale (determinate de fazele revoluţiei cardiace) şi *(ii)* de transformare a curgerii sângelui cu *flux variabil* din sectorul arterial într-o curgere cu *flux constant* în sectorul capilar (efectul Windkessel). Astfel, în timpul sistolei ventriculare, aorta şi arterele mari se destind, amortizează şocul sistolic şi înmagazi ează în pereţii lor *energie potenţială elastică.* In timpul diastolei ventriculare, aorta şi arterele mari revin la forma iniţială, eliberează energia potenţială elastică asupra coloanei de sânge şi asigură curgerea cu flux constant a sângelui spre teritoriul capilar[9], [11]_

Distensibilitatea vasculară reprezintă rata de creştere în volum (DV) a unui vas pentru o anumită creştere de presiune (LiP), raportată la volumul iniţial al vasului (V_0) (Ecuaţia I)9-11.

Distensibilitatea = (DV x 100)/(DP *x V0) (Ecuaţia 1)*

Distensibilitatea vasculară depinde de *grosimea, structura* şi *geometria* pereţilor vascu-

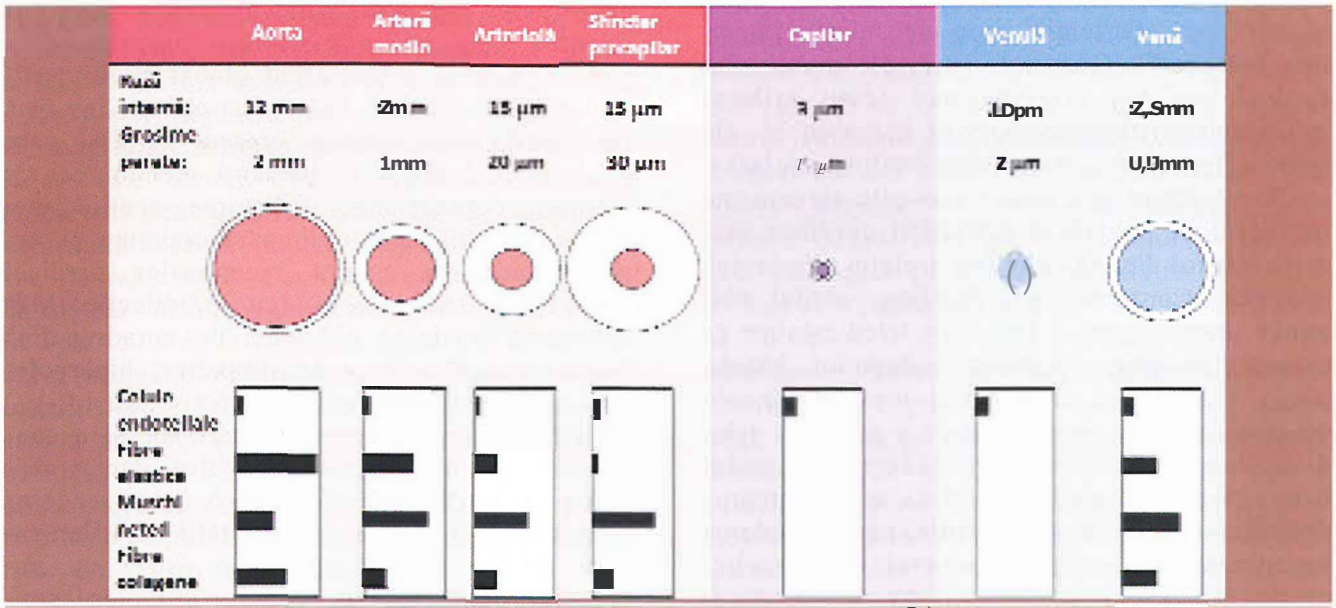


Figura 8. - Particularităţi structurale ale vaselor sangvine (adaptat după [10]).

lari [11, 12]. În acest sens, *venele* au o distensibilitate mult mai mare decât arterele de aceleaşi dimensiuni deoarece au pereţii mai subţiri, iar forma venelor în secţiune transversală este parţial colabată[9, 10]. Venele pot acumula un volum crescut de sânge fără ca presiunea venoasă să crească semnificativ, atâta timp cât forma lor nu devine rotundă. În *circulaţia sistemică,* venele sunt de 8 ori mai distensibile decât arterele. În *circulaţia pulmonară,* venele au o distensibilitate similară cu cele sistemice, dar sunt de 2 ori mai distensibile decât arterele pulmonare, iar arterele pulmonare sunt de 6 ori mai distensibile decât arterele din circulaţia sistemică[9].

Compliana vasculară (capacitanţa) este egală cu produsul dintre distensibilitate (D) şi volumul iniţial al vasului (V_0)[9-11] (Ecuaţia 2) şi reflectă volumul total de sânge care poate fi stocat la nivelul unui sector vascular pentru o anumită variaţie de presiune.

Complianţa = Distensibilitatea x V_O = DV/DP *(Ecuaţia* 2)

De exemplu, dacă la nivelul unui vas cu volum iniţial (V_0) de 1O ml o variaţie de presiune (P) de 1 mmHg determină o vanaţte de volum (V) de 1 ml, atunci distensibilitatea vasului (D) este 10%/mmHg, iar complianţa este 1 ml/mmHg[9]. *În circulaţia sistemică,* venele sunt de 24 ori mai compliante decât arterele de aceleaşi dimensiuni, deoarece sunt de 8 ori mai distensibile şi au un volum iniţial (V_0) de 3 ori mai mare decât arterele (Tabelul 3)[10]. Cu alte cuvinte, la nivelul arterelor, variaţii mici de volum generează variaţii mari de presiune datorită *complianţei scăzute,* în timp ce la nivelul venelor, vanaţü mari de volum determină variaţii mici de presiune datorită *complianţei crescute*[11].

Contractilitatea vasculară (vasomotricitatea) reprezintă proprietatea fibrelor musculare netede din structura pereţilor vasculari de a se contracta şi relaxa sub acţiunea unor factori vasoactivi (locali şi sistemici) şi are la bază

TABELUL 3. **Distribuţia volumului sanguin în funcţie de complianţa (capacitanţa) vasculară[10]**

Sector vascular	Volum absolut (mL)	Volum relativ (%)
Circulaţia sistemică	*4.200*	*84*
Aorta şi artere mari	300	6
Artere mici	400	8
Capilare	300	6
Vene mici	2.300	46
Vene mari	900	18
Circulaţia pulmonară	***440***	***8,8***
Artere	130	2,6
Capilare	110	2,2
Vene	200	4
Inimă (telediastolă)	*360*	*7,2*
TOTAL	**5.000**	**100**

Valorile corespund unei femei de 70 de kg. Pentru un bărbat de 70 de kg, valorile sunt cu 10% mai mari.

un tonus simpatic vasoconstrictor întreţinut prin receptorii a 1-adrenergici. Vasomotricitatea se manifestă în special la nivelul arteriolelor cu rol în reglarea rezistenţei vasculare periferice, dar si la nivelul venelor cu rol în întoarcerea v noasă [9-11].

PRINCIPII DE HEMODINAMICĂ

Hemodinamica reprezintă studiul factorilor care determină curgerea sângelui în sistemul vascular. Legile hemodinamicii studiază curgerea sângelui în funcţie de proprietăţile fiziologice ale sistemului vascular şi de calităţile sângelui (vâscozitate, densitate). Principalii parametri hemodinamici sunt presiunea (P), fluxul (Q), viteza (V) şi rezistenţa la flux (R).

Presiunea sângelui reprezintă forţa exercitată de coloana de sânge pe unitatea de suprafaţă a peretelui vascular (exprimată în mmHg sau cmH_20). Presiunea sângelui are valori medii diferite de-a lungul circulatiei sistemice (Figura 9). În sectorul arterial de la nivelul ambelor circulaţii, presiunea sângelui prezintă variaţii sistolo-diastolice, care dispar în sec-

toarele capilar şi venos (Figura 9). *În circulaţia sistemică,* presiunea arterială are o valoare medie de H 95 mmHg pentru sectorul *aortei* şi *arterelor mari* şi scade brusc la H 50 mmHg în sectorul *arterelor mici* şi al *arteriolelor.* În sectorul *capilarelor sistemice,* fluxul capilar are o presiune medie de H 20 mmHg, care permite desfăşurarea optimă a schimburilor transcapilare (filtrare la nivelul capătului arteriolar şi reabsorbţie la nivelul capătului venular). În sectorul *venos,* presiunea medie scade progresiv înspre venele cave (H 5 mmHg) si atriul drept (0-2 mmHg), favorizând întoarerea venoasă. *În circulaţia pulmonară,* presiunea are o valoare medie de H 15 mmHg pentru sectorul *arterial* şi scade în sectorul *capilarelor perialveolare* la valori de H 10 mmHg, împiedicând filtrarea şi favorizând reabsorbţia lichidelor din spaţiul alveolar. În sectorul *venos,* presiunea medie scade progresiv înspre venele pulmonare (H 8 mmHg) şi atriul stâng (2-5 mmHg), favorizând întoarcerea venoasă 11.

Fluxul de sânge reprezintă volumul de sânge care străbate un sector vascular în unitatea de timp (exprimat în ml/min sau L/min). Conform *legii lui Ohm,* fluxul sanguin (Q) variază *(i) direct proporţional* cu gradientul de presiune (LlP) de la capetele unui vas (forţa care asigură curgerea sângelui prin vas) şi *(ii) invers proporţional* cu rezistenţa la flux (R) de la nivelul vasului (forţa care se opune curgerii sânge!ui prin vase) (Ecuaţia 3)9-11: Spre deosebire de hidrodinamică, domeniu în care legea lui Ohm se referă la circulaţia unui lichid ideal prin vase rigide, în hemodinamică legea lui Ohm se aplică ţinând cont de faptul că sângele este un lichid vâscos, iar vasele sangvine sunt elastice.

$$\mathbf{Q = DP/R} \quad \textit{(Ecuaţia 3)}$$

Conform *relaţiei flux-presiune,* Q depinde de diferenţa de presiune (DP) de la capetele vasului, dar şi de valorile absolute ale presiunilor (pentru aceeaşi variaţie de presiune, Q este mai mare dacă valorile absolute ale celor două presiunii de la capetele vasului sunt mai mari, şi invers)9-11_

Conform *legii Poiseuille,* Q variază direct proporţional cu suprafaţa de secţiune (πr^2) şi cu viteza de curgere a sângelui (V) (Ecuaţia 4). În acelaşi timp, viteza sângelui (V) variază *(i) direct proporţional* cu diferenţa de presiune de la capetele vasului (LlP) şi raza vasului la puterea a doua (r^2) şi *(ii) invers proporţional* cu vâscozitate sângelui (ri) şi lungimea vasului (L) (Ecuaţia 5)9-14_

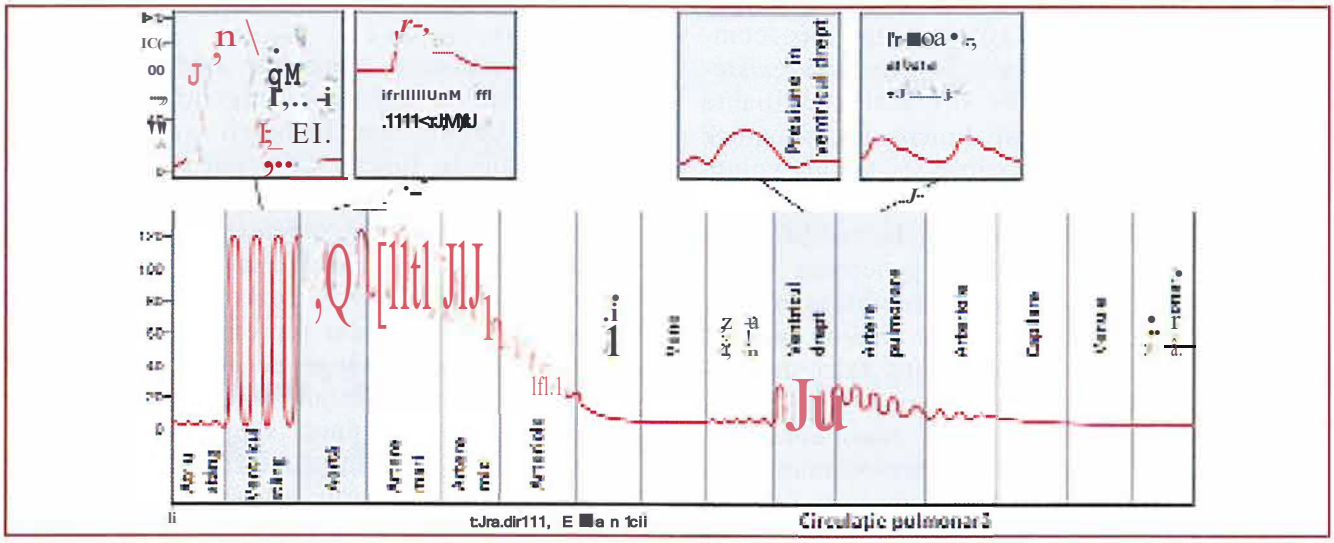


Figura 9. - Variaţiile presiunii sângelui în circulaţiile sistemică şi pulmonară (adaptat după[9]).

$$Q = \pi r^2 \times V \quad \textit{(Ecuaţia 4)}$$

$$V = (P \times r^2)/(8 \times \eta \times L) \quad \textit{(Ecuaţia 5)}$$

Conform *relaţiei flux-suprafaţă de secţiune,*[9] pentru aceeaşi variaţie de presiune de la capetele vasului (P), cu o vâscozitate a sângelui (η) şi o lungime a vasului (L) constante, Q depinde de raza vasului la puterea a patra (r^4) (Ecuaţia 6):

$$Q = (\pi r^2 \times p \times r^2)/(8 \times \eta \times L) \Rightarrow r^4 \quad \textit{(Ecuaţia 6)}$$

Conform *principiului lui Bernoulli,* presiunea totală a sângelui (Ptotală), alcătuită din presiunea hidrodinamică (Pd), presiunea hidrostatică (Ph) şi presiunea statică (Ps), rămâne constantă în orice punct al sistemului vascular (Ecuaţia 7)[9, 10]. *Presiunea hidrodinamică* ($Pd = \rho V^2/2$) reprezintă presiunea necesară pentru învingerea frecării coloanei de sânge de pereţii vasculari şi pentru deplasarea acesteia în vas şi variază *direct proporţional* cu densitatea sângelui (r) şi cu viteza de curgere a sângelui (V). *Presiunea hidrostatică* (Ph) reprezintă forţa aplicată pe unitatea de suprafaţă vasculară şi variază direct proporţional cu densitatea sângelui (r), cu acceleraţia gravitaţională (g) şi cu înălţimea coloanei de sânge (h). *Presiunea statică* (Ps) reprezintă forţa laterală aplicată de coloana de sânge asupra pereţilor vasului, care menţine vasul destins. În condiţiile în care Ph rămâne constantă, modificarea Pd va determina modificarea în sens opus a Ps pentru ca presiunea totală (P_{Io}tala) în sistem să rămână constantă[9].

$$\text{Ptotală} = Pd + Ph + Ps = \rho V^2/2 + \rho gh + Ps = \text{constantă} \quad \textit{(Ecuaţia 7)}$$

Conform *relaţiei debit-viteză-suprafaţă de secţiune,*[9, IO] dacă Ph de la capetele vasului rămâne constantă, orice reducere a suprafeţei de secţiune vasculară, aşa cum se întâmplă de exemplu în cazul unei *stenoze arteriale,* va antrena: *(i)* creşterea vitezei sângelui pentru a se asigura un flux constant (Ecuaţia 4), *(ii)* creşterea Pd şi reducerea Ps, pentru menţinerea constantă a Ptotale (Ecuaţia 7) şi *(iii)* tendinţa de închidere progresivă a vasului la nivelul stenozei, prin reducerea presiunii laterale (Ps). Invers, orice creştere a suprafeţei de secţiune vasculară, aşa cum se întâmplă de exemplu în cazul unei *dilataţii anevrismale,* va antrena *(i)* scăderea vitezei sângelui, pentru a se asigura un flux constant (Ecuaţia 4), (ii) scăderea Pd şi creşterea Ps, pentru menţinerea constantă a Ptotale (Ecuaţia 7) şi *(iii)* tendinţa de dilatare progresivă a vasului, până la ruptura anevrismului, prin creşterea presiunii laterale (Ps).

Viteza sângelui reprezintă viteza cu care se deplasează fluxul de sânge într-un sector vascular (exprimată în cm/sec sau mm/sec). Prin extrapolarea *legii Poiseuille* rezultă că viteza sângelui (V) variază *(i) direct proporţional* cu fluxul sanguin (Q) şi *(ii) invers proporţional* cu suprafaţa totală de secţiune a sectorului vascular (πr^2) (Ecuaţia 8)[9-11].

$$V = Q/(\pi r^2) \quad \textit{(Ecuaţia 8)}$$

Ca urmare, la un debit constant, viteza este maximă la nivelul aortei (suprafaţă de secţiune minimă) şi minimă la nivelul sectorului capilar (cu suprafaţă totală de secţiune maximă) (Tabelul 4).

TABELUL 4. **Vitezele sanguine medii în sectoarele vasculare sistemice[1]**

Sector vascular	Suprafaţă de secţiune (cm^2)	Viteza medie (cm/sec)
Aortă	2,5	40
Capilare	2.500	0,03
Venele cave	8	10

La viteze nu prea mari, curgerea fiziologică a sângelui se realizează în **regim laminar** (cu flux în planuri paralele)[9]. Viteza fluxului are un *profil parabolic,* fiind mai mare în axul vasului (straturile de sânge alunecă mai uşor unele peste altele) şi mai mică la periferia vasului (straturile de sânge suferă fre-

care cu peretele vascular), iar curgerea este *liniştită* şi nu produce zgomote. Când viteza de curgere depăşeşte o anumită valoare critică, curgerea în regim laminar devine instabilă, fiind înlocuită cu o curgere în **regim turbulent** (cu flux în curenţi turbionari)9 (Figura 1O). În aceste condiţii, viteza fluxului are un *profil aplatizat* (prin creşterea globală a frecării axiale şi periferice a sângelui care trece prin vas) şi produce *zgomote* care se percep stetacustic (sufluri, zgomote Korotkoff)9-14. *Viteza critică* (Vc) la care curgerea în regim laminar se transformă într-o curgere în regim turbulent depinde de vâscozitatea sângelui (ri), de densitatea sângelui (p), de raza vasului (r) şi de o constantă numită numărul lui Reynolds (NRe) (Ecuaţia 9)9-14.

Vc = (NRE x ri)/(p x **r)** *(Ecuaţia 9)*

Numărul lui Reynolds (NReJ variază *(i) direct proporţional* cu viteza sângelui (V, cm/sec), cu diametrul vasului (D, cm) şi cu densitatea relativă a sângelui (p = 1.005 kg/m^3) şi *(ii) invers proporţional* cu vâscozitatea sângelui (ri = 1/30 poise) (Ecuaţia I0)9-11.

NRe = **V** x **D** x p/ri *(Ecuaţia 10)*

Un NRe >2.000 defineşte condiţiile care determină apariţia curgerii în regim turbulent. Această valoare se atinge fiziologic în artera aortă şi trunchiul pulmonar la debutul fazei de ejecţie ventriculară, deoarece viteza sângelui este crescută şi diametrul vascular este mare. În sectorul arterelor mari, NRe are valori cuprinse între 200 şi 400 la nivelul segmentului neted, ceea ce corespunde cu o curgere în regim laminar, dar creşte la valori mai mari de 2000 la nivelul ramificaţiilor, ceea ce corespunde cu o curgere în regim turbulent. În sectorul arterelor mici, curgerea este întotdeauna laminară deoarece în acest sector NRe este întotdeauna <200 - 400.

Rezisten/a vasculară periferică reprezintă rezistenţa care se opune curgerii sângelui prin

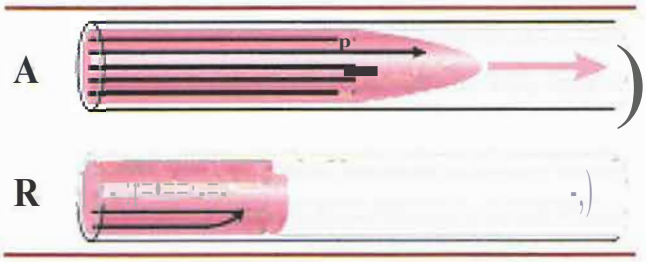


Figura 10. - Tipuri de curgere a sângelui în sistemul vascular - *(A)* în regim laminar, *(B)* în regim turbulent (adaptat după 9).

vase. Prin extrapolarea legii lui Ohm (Ecuaţia 3) şi a legii lui Poiseuille (Ecuaţia 4) rezultă că rezistenţa vasculară periferică (RVP) variază (i) *direct proporţional* cu vâscozitatea sângelui (ri) şi cu lungimea vasului (L) şi *(ii) invers proporţional* cu raza vasului la puterea a patra (r^4). În condiţiile în care vâscozitatea sângelui (ri) şi lungimea vasului (L) sunt constante, factorul determinant al RVP este raza vasului la puterea a patra (r^4) (Ecuaţia 11). La rândul său, vâscozitatea sângelui variază *(i) direct proporţional* cu hematocritul şi proteinemia şi *(ii) invers proporţional* cu temperatura şi viteza sângelui. Ca urmare, once modificare a factorilor determinanţi ai vâscozităţii sângelui va determina modificarea în acelaşi sens a RVP.

RVP = SriL / 1tr^4 .... 1/r^4 (Ecuaţia 11)

Rezistenţa vasculară periferică depinde de tipul de aranjament al vaselor în cadrul sistemului circulator, care poate fi *„în serie",* la nivel de organ, sau *„în paralel",* la nivelul întregii circulatii sistemice.

În cazul ;istemului de vase dispuse în „serie", Rtotală este *egală* cu suma rezistenţelor individuale (R) ale sectoarelor vasculare care fac parte din circulaţia organului (Ecuaţia 12), cea de la nivelul *arteriolelor* având cea mai mare contribuţie (2/3 din Rtotală)- Rtotală este *mai mare* decât rezistenţa individuală (R) a oricărui sector vascular luat în parte şi variază *în acelaşi sens* cu aceasta (creşterea R într-un sector vascular determină creşterea Rtotale la

nivel de organ şi invers). Fluxul de sânge de la nivelul organului va fi *(i) direct proporţional* cu diferenţa de presiune arterio-venoasă de la capetele sistemului de vase şi *(ii) invers proporţional* cu Rtotală de organ[9, 11].

Rtotală = R1 arteră + R2 arteriole + R3 capilare + R4 venule + R5 vene *(Ecuaţia 12)*

În cazul sistemului de vase dispuse „în paralel", Rtotală reprezintă *suma reciprocităţii* rezistenţelor individuale (1/R) de la nivelul teritoriilor circulatorii care iau naştere din ramurile arterei aorte (Ecuaţia 13). Rtotală este *mai mică* decât rezistenţa individuală (R) a oricărui teritoriu circulator luat în parte şi variază *în acelaşi sens* cu aceasta (creşterea R într-un teritoriu circulator determină creşterea Rtotale în circulaţia sistemică şi invers). Aceeaşi Rtotală variază însă invers proporţional cu numărul de teritorii circulatorii dispuse *„în paralel"* (îndepărtarea unui teritoriu circulator determină creşterea Rtotale în circulaţia sistemică şi invers) Fluxul de sânge de la nivelul unui teritoriu circulator va fi *(i) direct proporţional* cu diferenţa de presiune arterio-venoasă de la capetele sistemului de vase (egală cu presiunea arterială medie din aortă) şi *(ii) invers proporţional* cu rezistenţa de la nivelul teritoriului circulator, dar nu va depinde de rezistenta individuală a altor teritorii circulatorii situate „ în *paralel* "[9, 11].

1/Rtotală = 1/R1 cerebrală + 1/R2 coronariană + 1/R3 renală + 1/R4 gastrointestinală + 1/R5 musculară + 1/R6 cutanată *(Ecuaţia 13)*

Rezistenţa vasculară periferică se poate exprima în *mmHgxmin/L* sau unităţi Wood, o unitate reprezentând rezistenţa opusă la curgerea sângelui generată de o diferenţă de presiune de 1 mmHg pentru un flux de sânge de 1 litru/min[9]. A doua unitate de măsură corespunde sistemului de unităţi centimetri, grame, secunde (CGS), conform căruia o unitate Wood este egală cu 80 dyne x sec x cm-5 [9, 11, 14].

În circulaţia sistemică, RVP este egală cu raportul dintre *(i)* diferenţa de presiune medie de la nivelul aortei (PAo medie = 95 mmHg) şi atriului drept (PAD medie 0-2 mmHg) şi *(ii)* fluxul de sânge din circulaţia sistemică, egal cu debitul cardiac (DC = 6 L/min) (Ecuaţia 14)15_ Ca urmare, RVP *sistemică* este de = 15 mmHg x min/L sau de = 1200 dyne x sec cm-5 [10, 11_]

RVP sistemică = (PAo medie - PAD medie)/DC *(Ecuaţia 14)*

În circulaţia pulmonară, RVP este egală cu raportul dintre *(i)* diferenţa de presiune medie de la nivelul arterei pulmonare (PAp medie = 15 mmHg) şi atriului stâng (PAS medie 2-5 mmHg) şi *(ii)* fluxul de sânge din circulaţia pulmonară, egal cu debitul cardiac (DC = 6 litri/min) (Ecuaţia 15)15. Ca urmare, RVP *pulmonară* este de = 3 mmHg x min/L sau = 250 dyne x sec cm-5 [10, 11_]

RVP pulmonară = (PAp medie - PAS medie)/DC *(Ecuaţia 15)*

În concluzie, *rezistenţa vasculară periferică totală* (RPT) reprezintă suma RVP sistemice şi a RVP pulmonare, care se opun curgerii sângelui prin vase şi care trebuie depăşite în timpul ejecţiei ventriculului stâng[14].

CIRCULAŢIA ARTERIALĂ

Circulaţia arterială reprezintă sectorul vascular cu distensibilitate şi complianţă scăzute, care cuprinde un volum de sânge de = 15% din volumul sanguin total, la o presiune medie de = 95 mmHg (rezervor de sânge cu presiune înaltă)[9, 11]. Aorta şi arterele mari, cu numeroase fibre elastice la nivelul peretelui vascular (artere de tip elastic), constituie *sistemul vaselor de conductanţă,* care asigură transportul sângelui în flux continuu de la inimă spre sectorul capilar[9, 12]. Arterele mici şi arteriole-

le, cu tunică musculară netedă bine reprezentată (artere de tip muscular), constituie *sistemul vaselor de rezistenţă,* care asigură controlul fluxului sanguin capilar[9-12].

Presiunea arterială prezintă variaţii sistolo-diastolice şi prezintă următorii parametri:

Presiunea sistolică (11 O - 130 mmHg) - presiunea cu care sângele este propulsat în sectorul arterial în timpul sistolei ventriculare şi care variază *(i) direct proporţional* cu debitul cardiac şi *(ii) invers proporţional* cu elasticitatea vasculară.

Presiunea diastolică (70-90 mmHg) - presiunea cu care sângele continuă să se deplaseze în sectorul arterial în timpul diastolei ventriculare şi care variază *direct proporţional* cu rezistenţa vasculară periferică.

Presiunea diferenţială (40-50 mmHg) - diferenţa dintre presiunea sistolică şi cea diastolică, care reprezintă presiunea pulsului arterial.

Presiunea arterială medie dinamică (≈ 95 mmHg) - presiunea de propulsie a sângelui în sectorul arterial, în regim de curgere continuă (fără oscilaţii sistolice-diastolice), care asigură irigaţia şi nutriţia tisulară. Se calculează ca suma dintre *presiunea arterială diastolică* şi *I/3 din presiunea pulsului.*

Pulsul arterial reprezintă unda pulsatilă generată de distensia ritmică a pereţilor arteriali în timpul sistolei ventriculare, care se propagă prin peretele arterelor cu o viteză de ≈ IO ori mai mare decât viteza de curgere a sângelui (în timpul sistolei ventriculare, viteza de deplasare a sângelui la nivelul arterei aorte este de ≈ 0,4 m/sec, în timp ce viteza de propagare a undei pulsatile prin pereţii aortei este de ≈ 4 m/sec). *Viteza pulsului arterial* variază *(i) direct proporţional* cu grosimea pereţilor arteriali şi *(ii) invers proporţional* cu com-plianţa arterială (la nivelul aortei, cu pereţi groşi şi complianţă mai mare, viteza pulsului este de 3-5 m/sec, în timp ce la nivelul arterelor mici, cu pereţi mai subţiri şi complianţă mai redusă, viteza este de 15-35 m/sec)[9, 11]. *Presiunea pulsului* variază *(i) direct proporţional* cu mărimea volumului sistolic şi *(ii) invers proporţional* cu complianţa arterială (în comparaţie cu aorta, presiunea pulsului este mai mare la nivelul arterelor mari datorită complianţei mai scăzute). Pe de altă parte, presiunea pulsului este *„amortizată"* la nivelul arterelor mici, până la dispariţie în sectorul capilarelor şi al venelor, datorită rezistenţei crescute la flux din sectorul arteriolar şi complianţei crescute din sectorul venos[9-11].

MICROCIRCULAŢIA

Microcirculaţia cuprinde sistemul de vase cu diametru mic, situat între artere şi vene, care cuprinde ≈ 5% din volumul sanguin total în condiţii de repaus. Acest sector vascular este adaptat pentru *(i)* controlul local al distribuţiei sângelui, prin arteriole şi sfincter precapilare şi *(ii)* schimburile de apă şi de substanţe dintre sânge şi ţesuturi, prin capilare şi venule postcapilare. *Arteriola precapilară* şi *sfincterele precapilare* (care se formează la locul de emergenţă a capilarelor din metaarteriolă) prezintă un strat gros de musculatură netedă, cu un tonus vasoconstrictor simpatic controlat de factori vasoactivi locali şi sistemici. *Capilarele* au un perete subţire, alcătuit dintr-un singur strat de celule endoteliale dispus pe o membrană bazală, şi au o permeabilitate variabilă în funcţie de tipul de ţesut. Astfel, capilarele pot fi *(i) continue,* alcătuite dintr-un endoteliu cu joncţiuni intercelulare strânse, membrană bazală continuă şi permeabilitate scăzută (în muşchiul scheletic, sistemul nervos, ţesutul adipos), *(ii) fenestrate,* alcătuite dintr-un endoteliu cu spaţii intercelulare, membrană bazală continuă şi permeabilitate pentru molecule mici (în rinichi, intestin, glande endocrine) şi *(iii) discontinue,* alcătuite dintr-un endoteliu cu pori/fenestraţii, membrană bazală discontinuă şi permeabilitate pentru molecule mari (în ficat, splină, măduva osoasă hematogenă). *Yenu/a postcapilară* prezintă

un endoteliu cu număr crescut de pori şi permeabilitate maximă, care permite atât schimbul de substanţe, cât şi diapedeza granulocitară.

La nivelul unui capilar fluxul de sânge este *intermitent* şi depinde de vasomotricitatea arteriolelor şi sfincterelor precapilare. Succesiunea şi durata perioadelor de flux capilar intermitent depinde de rata de utilizare a oxigenului la nivel tisular (când rata de utilizare creşte, succesiunea perioadelor de flux capilar intermitent se face mai rapid şi durata fiecărei perioade se prelungeşte). În schimb, la *nivel tisular,* fluxul de sânge este *continuu* datorită numărului mare de capilare dintr-un tesut.

, **Schimburile transcapilare** se realizează pasiv, prin *difuziune şi filtrare.* **Difuziunea** reprezintă traversarea peretelui capilar de către substante cu o rată de transfer care depinde de *(i) ;a acteristicile substanţei* (gradient electrochimic, dimensiunea moleculelor, grad de liposolubilitate), *(ii) gradul de permeabilitate a peretelui capilar* şi *(iii) mărimea fluxului de sânge capilar.* **Filtrarea** reprezintă traversarea peretelui capilar de către apă şi substanţe micromoleculare, pe baza forţelor Starling (Ecuaţia 16). Rata de transfer capilar (Qr) este *direct proporţională* cu coeficientul de permeabilitate capilară (Kr) şi cu diferenţa dintre suma fortelor care favorizează filtrarea, respectiv pr siunea hidrostatică capilară (Phc) şi presiunea oncotică interstiţială (ni) şi *(ii)* suma forţelor care favorizează reabsorbţia, respectiv presiunea hidrostatică interstiţială (Phi) şi presiunea oncotică capilară (ne) (Ecuaţia 16)9- 13.

$$Q_f = K_f\ [(Ph_c + \pi_i) - (Ph_i + \pi_c)]$$ *(Ecuaţia 16)*

Deoarece ltc rămâne relativ constantă de-a lungul capilarului (= 25 mm Hg), iar Phi are o valoare medie de = O mmHg (peretele capilar nu permite filtrarea proteinelor în lichidul interstiţial' iar circulaţia limfatică asigură drenajul permanent al spaţiului interstiţial), schimburile la nivelul capătului arteriolar şi venular al capilarului depind în principal de diferenţa dintre Phc şi ltc9-J 3. *Pentru un capilar idealizat* - Phc medie de la nivelul capătului arteriolar, de = 35 mmHg, favorizează *filtrarea* (Phc >ltc), în timp ce Phc medie de la nivelul capătului venular, de = 15 mmHg, favorizează *reabsorbţia* (Phc <ltc). Forţele Starling se consideră echilibrate când un procent de 90% din lichidul filtrat se reabsoarbe, iar restul de 10% este drenat în capilarele limfatice. *Pentru capilarele perialveolare* - Phc medie de = 8 mmHg defavorizează filtrarea la capătul arteriolar (Phc <ltc) şi favorizează reabsorbţia la capătul venular (Phc <ne), în vederea menţinerii „uscate" a alveolelor pulmonare. *Pentru capilarele glomerulare renale* - Phc medie de = 60 mmHg favorizează filtrarea pe toată lungimea capilarului glomerular, cu formarea urinii primare.

CIRCULAŢIA VENOASĂ

Circulaţia venoasă reprezintă sectorul vascular cu distensibilitate şi complianţă crescută (sector vascular de capacitanţă), care cuprinde un volum de = 85% din volumul sanguin total, la o presiune medie de = 4 mmHg (rezervor de sânge cu presiune joasă)9- 13. Complianţa crescută este asigurată de pereţii vasculari subtiri care contin o cantitate mai mică de fibr ;lastice, mu,şchi neted şi fibre conjunctive, comparativ cu arterele de aceleaşi dimensiuni. Venele care transportă sângele împotriva gravitaţiei (venele situate sub *punctul zero hidrostatic* de la nivelul atriului drept, corespunzător efectului minim al gravitaţiei asupra circulatiei venoase în ortostatism) au un endoteliul enos prevăzut cu valvule venoase şi o tunică musculară mai bine reprezentată. Rolurile circulatiei venoase sunt de *(i) transport al sângelui* d la ţesuturi înspre inimă (întoarcerea venoasă), *(ii) depozit sanguin* cu rol în *reglarea volumului sanguin circulant* şi *(iii) control al debitului cardiac,* prin intermediul

mecanismului Frank-Starling. Mușchiul neted venos prezintă un tonus vasoconstrictor simpatic bazal a cărui creștere (venoconstricție) determină scăderea complianței venoase (creșterea presiunii venoase și scăderea volumului de sânge conținut), responsabilă de creșterea volemiei (prin mobilizarea depozitelor sangvine) și a debitului cardiac (prin creșterea întoarcerii venoase).

Factorii întoarcerii venoase se clasifică în factori determinanți și factori favorizanți. *Factorul determinant al întoarcerii venoase* acționează în *clinostatism* și este reprezentat de *pompa ventriculară stângă,* care împinge coloana de sânge prin sectorul arterial înspre cel capilar și venos, până în atriul drept. *Factorii favorizanți ai întoarcerii venoase* acționează în *ortostatism* și sunt reprezentați de[9]-I4:

- *Sistemul de valve venoase,* care fragmentează coloana de sânge în segmente mai mici (ce pot fi împinse de pompa ventriculară stângă) și care asigură curgerea unidirecțională a sângelui dinspre membrele inferioare înspre atriul drept.
- *Pompa ventriculară dreaptă,* care *„aspiră"* sângele din venele cave în atriul drept datorită scăderii presiunii intraatriale atât în timpul sistolei ventriculare, prin coborârea planșeului atrio-ventricular, cât și în timpul fazei de umplere ventriculară rapidă, prin golirea atriului.
- *Pompa toracică* care *„aspiră"* sângele din venele abdominale în venele toracice, destinse de presiunea negativă intratoracică în timpul inspirației.
- *Presa abdominală,* care comprimă vena cavă inferioară în timpul inspirației și împinge coloana de sânge spre atriul drept.
- *Pompa musculo-venoasă de la nivelul gambelor* (caracteristică omului, expresie a adaptării la ortostatism și mers), care previne acumularea excesivă a sângelui la nivelul membrelor inferioare în timpul efortului fizic. Când mușchii gambei se relaxează are loc *„umplerea"* venelor profunde cu sânge din venele superficiale și deschiderea valvelor venoase pentru a asigura o coloană continuă de sânge până la nivelul inimii. Când mușchii gambei se contractă are loc *„golirea"* venelor profunde în vena cavă inferioară și închiderea valvelor venoase pentru a preveni refluxul de sânge în membrele inferioare.
- *Gravitația,* pentru venele situate deasupra punctului O hidrostatic.

MECANISME DE REGLARE A CIRCULAȚIEI PERIFERICE

Reglarea circulației periferice presupune modificarea tonusului musculaturii netede din peretele vascular și are la bază *(i) mecanisme locale* (intrinseci), care trebuie să asigure adaptarea fluxului de sânge capilar nevoilor metabolice ale țesuturilor și *(ii) mecanisme sistemice* (extrinseci), care trebuie să mențină în limite normale presiunea sângelui[9].

MECANISME LOCALE

Mecanismele locale de reglare sunt reprezentate de *(i) autoreglarea fluxului sanguin* sub acțiunea factorilor vasoactivi eliberați local, ca mecanism de reglare pe termen scurt (secunde/minute) și *(ii) angiogeneză* (formare de vase noi), care are loc sub acțiunea factorilor de creștere vasculari (factorul de creștere vascular endotelial, factorul de creștere fibroblastic, angiopoietine) la nivelul țesuturilor ischemiate, cu metabolism crescut sau cu o rată rapidă de creștere, ca mecanism de reglare pe termen lung (săptămâni/luni)9, 10.

Autoreglarea fluxului sanguin local se desfășoară sub două aspecte: *(i)* adaptarea fluxului sanguin local la necesitățile metabolice tisulare, și *(ii)* menținerea constantă a fluxului sanguin local în condițiile modificării presiunii arteriale medii din aortă (între valori limită de 60 și 180 mmHg). Autoreglarea este pre-

zentă în majoritatea organelor, dar este mai bine exprimată la nivelul teritoriilor circulatorii sensibile la hipoxie, cum sunt *circulaţia coronară, cerebrală, renală* şi *circulaţia musculaturii scheletale*[10, 11]. Autoreglarea se realizează prin trei mecanisme cu importanţă fiziologică diferită în funcţie de teritoriul circulator:

- *Mecanismul metabolic* constă în efectul *vasodilatator* al metaboliţilor locali, acumulaţi prin creşterea metabolismului energetic tisular şi a consumului de oxigen. Rolurile principale îl deţin adenozina, CO_2, acidul lactic (H^+) şi K^+ [11].
- *Mecanismul endotelial* constă în eliberarea de factori *vasodilatatori,* în principal *oxid nitric (NO) şi prostaciclină* (PGI_2), sub acţiunea hipoxiei[9, 10], adenozinei (receptori A 1) [10] şi a creşterii stresului de forfecare *(shear stress)* de la nivelul endoteliului vascular, dependent, la rândul său, de vâscozitatea sângelui şi de viteza fluxului sangvin[10-12]. Factorii *vasoconstrictori* produşi de endoteliul vascular sunt, în principal, *endotelina* şi *tromboxanul A2*, iar eliberarea lor în exces are semnificaţia unui endoteliu disfuncţional.
- *Mecanismul miogenic* constă în efectul *vasoconstrictor* determinat de întinderea fibrelor musculare netede prin creşterea excesivă a presiunii sângelui din teritoriul precapilar.

MECANISME SISTEMICE

Mecanismele sistemice de reglare a circulaţiei periferice presupun, în principal, reglarea presiunii arteriale prin intervenţia *(i) mecanismelor nervoase* (de reglare pe termen scurt) şi *(ii) mecanismelor endocrine* (de reglare pe termen scurt şi mediu).

Mecanismul nervos se bazează pe activarea rapidă a *reflexelor baroreceptoare* declanşate de baroreceptorii localizaţi în peretele sinusului carotidian şi al arcului aortei. Aceştia sunt receptori de distensie, sensibili la modificarea rapidă a presiunii sângelui (frecvenţa de descărcare a baroreceptorilor creşte prin creşterea presiunii arteriale şi scade prin scăderea presiunii arteriale). Reglarea presiunii arteriale prin mecanism nervos implică modificarea activităţii centrilor cardio-vasculari bulbo-pontini organizaţi într-o *zonă presoare* (cu eferenţă simpatică) şi o *zonă depresoare* (cu eferenţă parasimpatică). Toate vasele (artere şi vene) au inervaţie simpatică responsabilă de *tonusul simpatic bazal,* a cărui creştere stă la baza efectului vasoconstrictor si a cărui scădere stă la baza efectului vasoddatator. În schimb, inervaţia parasimpatică are o distribuţie limitată la nivelul vaselor teritoriului cranian (parasimpaticul cranian) şi a viscerelor pelvine (parasimpaticul pelvian), iar efectul vasodilatator presupune *(i)* eliberarea din endoteliul vascular a *oxidului nitric* sub acţiunea acetilcolinei şi *(ii)* scăderea tonusului simpatic bazal prin *inhibiţia zonei presoare.*

- *Reflexul presor* este declanşat de scăderea presiunii sângelui la nivelul baroreceptorilor arteriali, cu activarea zonei presoare, şi constă în *(i)* vasoconstricţie sistemică şi creşterea RPT (receptori α_1 - adrenergici), *(ii)* creşterea frecvenţei cardiace şi a fortei de contracţie a miocardului (receptori β_1-adrenergici), *(iii)* activarea eliberării de catecolamine din medulosuprarenală (activare simpato-adrenergică) şi *(iv)* activarea eliberării de renină de la nivelul aparatului juxtaglomerular renal (receptori β_1-adrenergici) (Figura 11).
- *Refiexul depresor* este declanşat de creşterea presiunii şi distensia baroreceptorilor arteriali, cu inactivarea zonei presoare şi activarea zonei depresoare, şi constă în *(i)* vasodilataţie sistemică şi scăderea RPT prin creşterea eliberării de oxid nitric de la nivel endotelial (receptori M3 – colinergici) şi *(ii)* scăderea frecvenţei cardiace (receptori M2 - colinergici) (Figura 12).

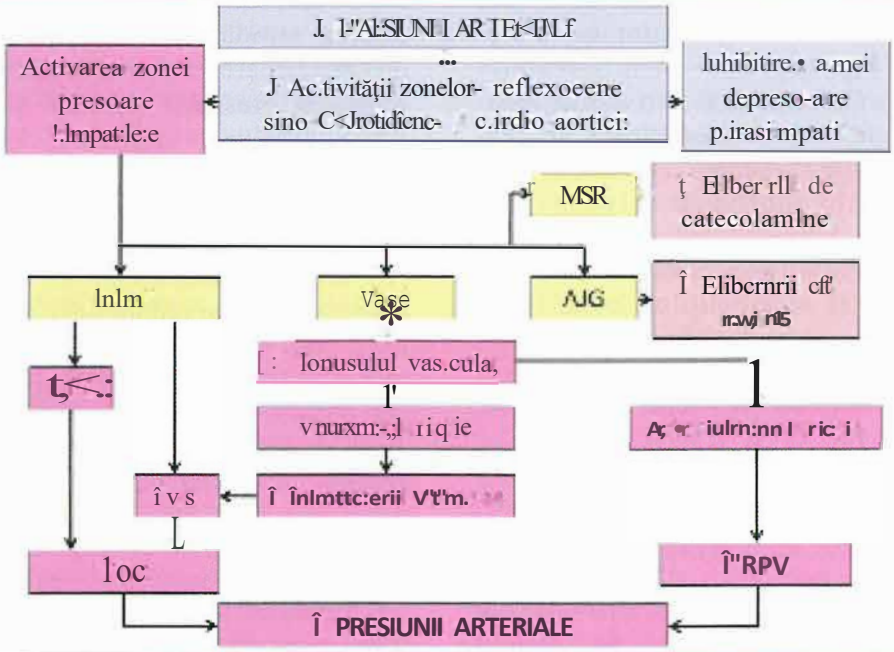


Figura 11. - Reglarea nervoasă a presiunii arteriale. Reflexul presor. *AJG* = aparat juxtaglomerular, *FC* = frecvenţă cardiacă, *DC* = debit cardiac, *MSR* = medulosuprarenală, *RVP* = rezistenţă vasculară periferică, *VS* = volum sistolic.

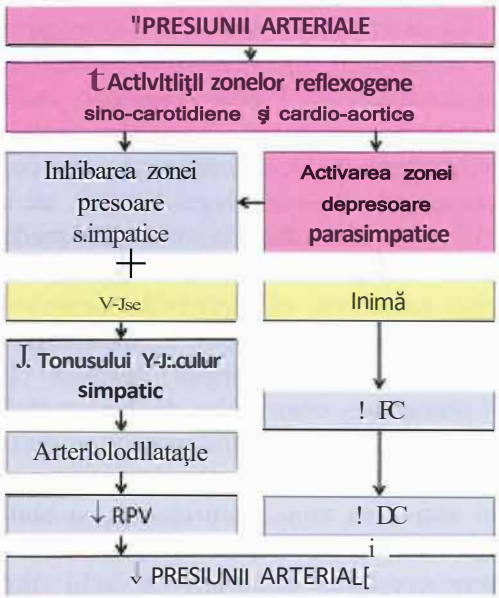


Figura 12. - Reglarea nervoasă a presiunii arteriale. Reflexul depresor. *FC* = frecvenţă cardiacă, *DC* = debit cardiac, *RVP* = rezistenţă vasculară periferică, *VS* = volum sistolic.

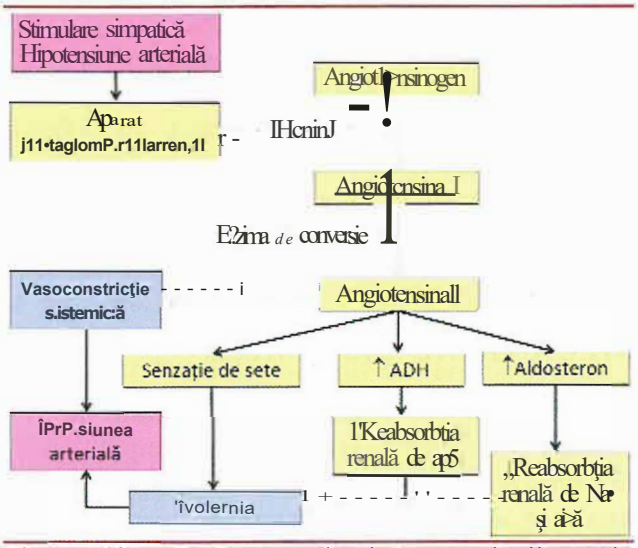


Figura 13. - Reglarea endocrină a presiunii arteriale. Efectele presoare ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. *ADH* = hormon anti-diuretic.

Mecanismul endocrin se bazează pe modificarea tonusului vascular sub acţiunea *factorilor vasoactivi sistemici,* care se clasifică în:

- *Factori vasoconstrictori,* reprezentaţi de *(i)* sistemul renină-angiotensină-aldosteron (principalul sistem responsabil de creşterea presiunii arteriale prin vasoconstricţie şi retenţie hidro-salină) (Figura 13), *(ii)* catecolaminele circulante şi *(iii)* hormonul antidiuretic (vasopresina).
- *Factori vasodilatatori,* reprezentaţi în principal de peptidul natriuretic atrial, responsabil de contracararea efectelor presoare ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, prin vasodilataţie, creşterea diurezei/natriurezei şi inhibiţia eliberării hormonului antidiuretic.

BIBLIOGRAFIE

I. Opie LH. The heart: physiology, from cell to circulation. 4th edition. lntroductory cardiovascular concepts. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 3-15.
2. Scridon A, Dobreanu D, Şerban R. Cardiac Physiology. Electrica! phenomena of isolated myocardial cells. Editura University Press Tîrgu Mureş 2015; 15-24.
3. Dobreanu D. Fiziologia inimii. Fenomene electrice ale fibrelor miocardice izolate. Editura University Press Tîrgu Mureş 2007: 3-14.
4. Grant AO. Cardiac ion channels. Circ Arrhythm Electrophysiol 2002; 2: 185-94.
5. Hăulică I, Sabău M. Fiziologie umană: fiziologia inimii. Ediţia a 3-a. Editura Medicală 2009; 243-309.
6. Opie LH. The heart: physiology, from cell to circulation. 4th edition. Excitation-contraction coupling and calcium. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 159-85.
7. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependance: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Prog Cardiovasc Dis 1998; 40: 289-308.
8. Hoit BD, Walsh RA. Hurst's the heart: normal physiology of the cardiovascular system. 12th edition. McGraw-Hill 2008; 83-109.
9. Guyton & Hali. Textbook of Medical Physiology. 13th Edition. Elsevier & Saunders 2016; 161-216.
IO. Baron FW, Boulpaep EL. Medical Physiology. Updated Edition. Elsevier & Saunders 2012; 467-81.
11. Constanzo LS. Physiology. 3rd Edition. Elsevier & Saunders 2006; 111-69.
12. Preston R, Wilson TE. Physiology. Lippincott's Illustrated Reviews. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins 2013; 215-50.
13. TannerThies R. Physiology: An Illustrated Review. Thieme 2012; 100-12.
14. Ginghină C. Mic tratat de Cardiologie. Editura Academiei Române. Bucureşti 201O, 44-6.
15. Newby DE, Grubb NR. Cardiology - An Illustrated Color Text; Physiology. Churchill Livingstone Elsevier 2005; 6-9.

CAPITOLUL

3 Noţiuni de genetică în cardiologie

Noţiuni fundamentale de genetică umană..... 63
Testarea genetică în practica cardiologică..... 64
Afecţiuni cardiovasculare de origine genetică..... 67
Terapia genică şi alte aplicaţii clinice ale geneticii în bolile cardiovasculare..... 77
Bibliografie..... 78

Identificarea substratului genetic al bolilor cardiovasculare poate ameliora acurateţea diagnosticului şi poate rafina managementul terapeutic. Particularităţile testării genetice, care o diferenţiază de tehnicile comune de laborator, pot afecta însă interpretarea şi utilitatea rezultatelor obţinute. Pentru cardiologul modern a devenit astfel imperios necesar să înţeleagă scopul, implicaţiile, beneficiile şi limitările testării genetice. Integrarea cu succes a acestei abordări în practica cardiologică modernă presupune: *(i)* identificarea pacienţilor cu boli cardiovasculare de origine genetică; *(ii)* identificarea membrilor familiei care ar putea beneficia de testare genetică; *(iii)* alegerea celui mai potrivit test genetic; *(iv)* interpretarea rezultatelor obţinute; şi *(v)* comunicarea rezultatelor şi a implicaţiilor acestora către pacient şi familia sa [1].

NOTIUNI FUNDAMENTALE DE GENETICĂ UMANĂ

Gena reprezintă unitatea fizică şi funcţională a eredităţii. Privită simplu, exprimarea unei gene presupune „fabricarea" proteinei corespondente, proces care are loc în două etape: transcripţie şi translaţie. În procesul de *transcripţie,* ADN-ul unei gene serveşte ca şablon pentru formarea *ARN-ului mesager* (ARNm). În cadrul acestui proces, întreaga genă (atât regiunile codante [exoni], cât şi cele non-codante [introni]) este copiată în ARN precursor (pre-ARNm). *Intronii* sunt ulterior îndepărtaţi, iar *exonii* sunt alăturaţi pentru a forma o secvenţă codantă continuă (ARNm matur), pregătită să intre în procesul de translaţie. Procesul de transcripţie se desfăşoară sub controlul unor molecule mici, noncodante de ARN, *numite microARN,* şi al unor *factori de transcripţie* care acţionează ca proteine activatoare sau represoare, semnalizând că gena este pregătită pentru a fi transcrisă sau, dimpotrivă, inhibând transcripţia. În cadrul procesului de *translaţie,* ARNm este „decodificat" pentru a asambla un lanţ de aminoacizi şi astfel pentru a sintetiza *o proteină.* Procesul are loc la nivelul ribozomilor şi este mediat de *ARN-ul de transfer* (ARNt). La nivelul moleculei de ARNm, informaţia necesară sintezei proteice este stocată sub forma unor grupuri a câte trei nucleotide numite

codoni. Prin intermediul unor secvenţe de trei nucleotide numite *anticodoni,* ARNt se fixează de codonii ARNm complementari. Cealaltă extremitate a ARNt are fixat aminoacidul specificat de codonii ARNm. Imediat după citirea unui codon, molecula de ARNm se deplasează la nivelul ribozomului, expunând un nou codon, şi întregul proces reîncepe. În acest fel, citirea fiecărui codon duce la adăugarea unui nou aminoacid în lanţul polipeptidic, până când sinteza proteinei este finalizată. Pentru a deveni funcţională, proteina poate necesita modificări post-translaţionale precum împachetarea într-o structură tridimensională, procesarea pentru înlăturarea unor aminoacizi sau combinarea cu alte lanţuri polipeptidice. Apariţia de modificări la oricare dintre aceste niveluri - anomalii în structura genei (mutaţii, polimorfisme), anomalii în procesele de transcripţie sau translaţie sau modificări post-translaţionale - poate duce la absenţa proteinei corespondente sau la sinteza unei molecule proteice anormale, disfuncţionale.

Transmiterea diferitelor caracteristici de la părinţi la urmaşi se realizează în special prin intermediul ADN-ului. Comparând oricare doi indivizi, ADN-ul lor este aproape identic în proporţie de 99,9%. Restul de 0,1% este responsabil de diferenţele interindividuale. Aceste variaţii în structura ADN se pot datora unor modificări minore, ce afectează doar una sau câteva nucleotide (substituţii, inserţii, deleţii), sau unor modificări majore, ce afectează structura cromozomilor (variaţii în numărul de copii, translocaţii). *Genomul* reprezintă totalitatea ADN-ului unui organism, cu toate genele sale. Cu foarte puţine excepţii, toate celulele din organismul uman au acelaşi ADN şi aceleaşi gene, iar „compoziţia" genomului este stabilă pe parcursul vieţii. Faptul că unele celule deservesc unele funcţii iar altele alte funcţii se datorează activării unui profil diferit de gene în funcţie de tipul celular. Astfel, evaluarea structurii unei gene în vederea identificării unor mutaţii sau polimorfisme poate fi realizată din orice probă biologică ce conţine celule nucleate (cel mai frecvent din sânge) şi indiferent de vârstă. Totalitatea ARNm prezent într-o celulă la un anumit moment defineşte *transcriptomul* acelei celule. Spre deosebire de genom, „compoziţia" transcriptomului este extrem de dinamică, reflectând adaptarea celulei la mediul în continuă schimbare al organismului. Astfel, nivelul ARNm reflectă exclusiv expresia genică la momentul evaluării, nefiind relevant şi pentru alte momente în timp, iar determinarea nivelurilor ARNm impune prelevarea de eşantioane din ţesutul ţintă şi analiza transcriptomică la nivelul acestora, transcriptomul fiind propriu fiecărui tip celular. *Proteomul* reprezintă totalitatea proteinelor exprimate de un organism, însă termenul este utilizat şi pentru a defini setul de proteine sintetizate de un tip celular sau de un ţesut specific la un anumit moment, în timp ce *metabolomul* defineşte totalitatea metaboliţilor rezultaţi în urma metabolismului celular, furnizând o imagine asupra activităţii şi statusului funcţional al celulelor. O serie de alte definiţii relevante sunt prezentate în Tabelul 1.

TESTAREA GENETICĂ ÎN PRACTICA CARDIOLOGICĂ

OBIECTIVELE TESTĂRII GENETICE

Unul dintre obiectivele majore ale testării genetice este stabilirea riscului de boală la membrii familiei probandului. Această abordare este esenţială pentru consilierea de cuplu şi pentru identificarea indivizilor aflaţi la risc în stadiul presimptomatic, în special atunci când intervenţiile profilactice pot întârzia debutul sau pot reduce severitatea bolii sau pot preveni evenimente clinice majore. Identificarea unei mutaţii la membrii familiei poate asista clinicianul în elaborarea unor *recomandări profilactice* pentru persoanele cu genotip pozitiv, precum evitarea unor medicamente în cazul sindromului de QT lung, reducerea consumului de alcool în cazul cardiomiopatiei dilatati-

TABELUL I. **Definiţii ale unor termeni de bază din genetica umană**

Termen	Descriere
Alelă	Variantă a unei gene într-un anumit locus
Locus	Localizarea unei gene sau a unui marker genetic la nivelul unui cromozom
Fenotip	Caracteristicile (trăsăturile) observabile ale unui organism
Genotip	Pereche de alele ce determină exprimarea unei anumite trăsături
Homozigot	Prezenţa a două alele identice ale unei gene într-un anumit locus
Heterozigot	Prezenţa a două alele diferite ale unei gene într-un anumit locus
Mutaţie	Variaţie în secvenţa ADN, de obicei la nivelul unei singure perechi de baze; termenul se foloseşte de obicei pentru a indica polimorfisme potenţial patogene cu frecvenţă redusă în populaţie (afectează <1% din populaţia generală)
Mutaţie de novo	Variaţie în secvenţa ADN care apare pentru prima dată la un membru al unei familii ca rezultat al unei mutaţii produse într-o celulă germinală a unuia dintre părinţi sau chiar în ovulul fecundat, în timpul embriogenezei precoce; explică unele cazuri în care copilul prezintă boala în absenţa unui istoric familial pentru boala respectivă
Polimorfism	Variaţie în secvenţa ADN, de obicei la nivelul unei singure perechi de baze, prezentă la >1% din populaţia generală
Polimorfism uninucleotidic	Variaţie în secvenţa ADN ce interesează un singur nucleotid
Proband (caz index)	Primul individ dintr-o familie depistat ca fiind afectat de o boală genetică
Transmitere genetică	
Autozomal dominantă	Mutaţia unei gene localizate pe un cromozom autozom (non-sexual) poate afecta fenotipul inclusiv atunci când se exprimă în formă heterozigotă; probabilitatea de transmitere a bolii către urmaşi este de 50%
Autozomal recesivă	Mutaţia unei gene localizate pe un cromozom autozom (non-sexual) poate afecta fenotipul doar atunci când se exprimă în formă homozigotă; heterozigoţii sunt "purtători sănătoşi"; probabilitatea de transmitere a bolii către urmaşi este de 25%
X-linkată dominantă	Mutaţia unei gene localizate pe cromozomul X poate afecta fenotipul inclusiv atunci când se exprimă în formă heterozigotă; nu există transmitere pe linie paternă către urmaşii de sex masculin; probabilitatea de transmitere a bolii pe linie paternă către urmaşii de sex feminin este de 100%; probabilitatea de transmitere a bolii pe linie maternă către urmaşi, indiferent de sex, este de 50%
X-linkată recesivă	Mutaţia unei gene localizate pe cromozomul X poate afecta fenotipul la bărbaţi, iar la femei doar atunci când se exprimă în formă homozigotă; femeile heterozigote sunt "purtători sănătoşi"; nu există transmitere pe linie paternă către urmaşi, indiferent de sex; probabilitatea de transmitere a bolii pe linie maternă către urmaşii de sex masculin este de 50%; nu există transmitere directă a bolii pe linie maternă către urmaşii de sex feminin, însă 50% dintre aceştia vor fi "purtători sănătoşi"
Mitocondrială (maternă)	Transmiterea unei trăsături codate în genomul mitocondrial (cea mai mare parte a ADN-ului celular se găseşte în nucleu [ADN nuclear], însă o cantitate mică de ADN se găseşte şi în mitocondrii [ADN mitocondrial]); transmiterea se face exclusiv pe linie maternă
Penetranţă (a unei mutaţii)	Procentul purtătorilor unei mutaţii care exprimă fenotipul de boală; oferă informaţii importante despre riscul unui purtător de mutaţie de a dezvolta boala pe parcursul vieţii
Penetranţă completă	Toţi purtătorii de mutaţie vor dezvolta boala; majoritatea bolilor cardiace cu transmitere autozomal recesivă (precum sindromul de QT lung - Jervell-Lange-Nielsen sau cardiomiopatia aritmogenă - boala Naxos/Carvajal) au penetranţă completă

TABELUL I (continuare)

Termen	Descriere
Penetranţă incompletă	Unii dintre purtătorii de mutaţie nu vor dezvolta boala; maJontatea bolilor cardiace congenitale cu transmitere autozomal dominantă au penetranţă incompletă sau dependentă de vârstă
Penetranţă dependentă de vârstă	Probabilitatea de a dezvolta boala creşte odată cu înaintarea în vârstă (în cardiomiopatia hipertrofică penetranţa este estimată la 50-80% [incompletă] până la vârsta de 30 de ani şi la 90-95% [aproape completă] până la vârsta de 50-60 de ani)
Expresie variabilă	Prezenţa de diferenţe fenotipice (din punct de vedere al vârstei de debut, severităţii simptomelor, riscului de complicaţii etc.) între indivizii afectaţi de aceeaşi boală. Cauza poate fi legată de prezenţa de mutaţii diferite în familii diferite (în sindromul de QT lung, cele mai frecvente trei mutaţii se asociază cu factori declanşatori diferiţi al evenimentelor aritmice şi cu modificări ECG specifice). Prezenţa unor polimorfisme care modulează fenotipul sau interferenţa unor factori de mediu (sarcina favorizează cardiomiopatia dilatativă; unele medicamente favorizează aritmiile la pacienţii cu sindrom de QT lung; febra favorizează aritmiile la pacienţii cu sindrom Brugada) pot influenţa de asemenea expresia bolii

ve (CMD), evitarea efortului fizic intens în cazul cardiomiopatiei aritmogene sau cardiomiopatiei hipertrofice (CMH) sau evitarea sindroamelor febrile în cazul sindromului Brugada. Testarea genetică poate ajuta şi la stabilirea *planului de urmărire pe termen lung:* membrii familiei cu genotip pozitiv (consideraţi la risc crescut de a dezvolta boala) vor beneficia de evaluare fenotipică periodică pentru depistarea debutului bolii, în timp ce membrii familiei cu genotip negativ (care nu prezintă risc crescut de a dezvolta boala) nu vor necesita o astfel de urmărire.

În cazul anumitor patologii, testarea genetică poate avea însă *implicaţii diagnostice, prognostice şi/sau terapeutice inclusiv* la cazul index. Identificarea mutaţiei reprezintă un criteriu major de diagnostic la pacienţii cu sindrom Loeys-Dietz sau Marfan şi poate fi utilă în stabilirea momentului operator optim al dilatării aortice asociate. În cazul celor mai multe afecţiuni cardiovasculare de origine genetică, testarea genetică nu este însă necesară pentru stabilirea unui diagnostic corect. Identificarea mutaţiei poate asista clinicianul şi în identificarea pacienţilor aflaţi la risc crescut de moarte subită cardiacă (MSC) sau în estimarea răspunsului la terapie. Prezenţa mutaţiei genei TNNT2 la un pacient cu CMH expune pacientul la un risc crescut de MSC şi poate susţine decizia implantării unui defibrilator cardiac. Prezenţa unei mutaţii în gena LMNA la un pacient cu CMD indică un risc crescut de MSC şi tulburări severe de conducere, inclusiv în stadiul asimptomatic, impunând monitorizarea clinică mai frecventă şi chiar implantarea precoce a unui stimulator şi/sau defibrilator cardiac.

În cazul cuplurilor în care unul dintre părinţi este purtător al unei mutaţii, riscul de transmitere a bolii la făt este ridicat, nu există tratament curativ şi boala este una severă sau cu debut precoce, poate fi luat în discuţie diagnosticul prenatal prin amniocenteză, biopsie de vilozităţi coriale sau chiar prin determinarea ADN-ului fetal circulant în sângele mamei la începutul sarcinii, pentru determinarea statusului genetic al fătului şi discutarea oportunităţii întreruperii sarcinii, dacă mutaţia este prezentă[2]. Majoritatea bolilor cardiovasculare de origine genetică nu îndeplinesc însă aceste condiţii, având penetranţă incompletă (sindromul Brugada), penetranţă dependentă de vârstă şi/sau expresie variabilă (CMH) sau dispunând de un tratament eficient (farmacologic în sindromul de QT lung, implantarea unui defibrilator cardiac în sindromul Brugada). Această abordare poate fi luată însă în discuţie

în cazul unor afecţiuni precum miopatiile Duchenne sau Steinert sau în cazuri particulare precum decesul prematur al unui copil dintr-o sarcină anterioară.

CÂND SI CUI I SE RECOMANDĂ TESTAREA GENETICĂ?

Capacitatea de a identifica pacienţii care pot beneficia de testare genetică şi de a alege testul genetic cel mai adecvat au devenit imperative în practica cardiologică modernă. Evaluarea fenotipică corectă şi completă trebuie să preceadă întotdeauna testarea genetică, abordarea acestor cazuri impunând întotdeauna evaluarea întregii familii, nu doar a probandului. Procesul de testare genetică implică: *(i)* identificarea acelui membru al familiei care este cel mai adecvat pentru testarea genetică iniţială; *(ii)* alegerea celui mai adecvat test genetic; şi *(iii)* discutarea cu pacientul a posibilităţilor de testare genetică, a scopului unei astfel de testări (diagnostic, terapeutic, stratificare a riscului, consiliere prenatală) şi a potenţialelor implicaţii ale rezultatelor testării.

Testarea genetică este întotdeauna propusă mai întâi unui membru al familiei cu boală manifestă clinic (fenotip pozitiv), care are un diagnostic clinic cert şi prezintă forma cea mai severă de boală, cu debutul cel mai precoce. În cazul unui rezultat pozitiv (genotip pozitiv), evaluarea va continua cu screening-ul „în cascadă" al mutaţiei identificate şi la alţi membri ai familiei, în scopul identificării celor aflati la risc. Întrucât majoritatea afecţiunilor c substrat genetic au o etiologie multifactorială (factorii genetici nu sunt singurii determinanţi ai apariţiei bolii), trebuie avut mereu în vedere faptul că pentru multe dintre afecţiuni testarea genetică documentează predispoziţia de a dezvolta boala, fără a putea prezice însă cu certitudine şi apariţia ei.

Tabelul 2 prezintă o serie de caracteristici clinice sugestive pentru o afecţiune cardiovasculară de origine genetică şi în prezenţa cărora poate fi luată în discuţie testarea genetică.

TABEL UL 2. **Caracteristici clinice sugestive pentru o afecţiune cardiovasculară de origine genetică [1,4]**

Malformaţie cardiacă sau cardiomiopatie asociată cu tulburări de dezvoltare intelectuală, autism sau alte tulburări cognitive, deficite neurologice sau afecţiuni psihiatrice, dismorfisme faciale, anomalii scheletice sau cutanate, miopatie scheletică, surditate sau tulburări vizuale, malformaţii ale altor organe, afecţiuni endocrine, caracteristici sugestive pentru o boală a ţesutului conjunctiv
Malformaţie cardiacă izolată asociată frecvent unei afecţiuni genetice (tetralogie Fallot, trunchi arterial comun, transpoziţie de vase mari, stenoză aortică supravalvulară, bicuspidie aortică)
Istoric familial cu multipli membri ai familiei afectaţi de aceeaşi boală (malformaţii cardiace congenitale, aortopatii, cardiomiopatii familiale, canalopatii congenitale, dislipidemie familială ş.a.)
Boală cardiovasculară la un descendent al unui cuplu cu 2?3 avorturi spontane
Anevrism sau disecţie de aortă toracică (forme de boală fără o cauză evidentă, istoric familial)
Cardiomiopatie de etiologie neelucidată
Istoric familial de moarte subită cardiacă
Modificări ECG caracteristice unei canalopatii congenitale

ANCHETA FAMILIALĂ, ARBORELE GENEALOGIC

Ancheta familială şi realizarea arborelui genealogic cu includerea a minim 3 generaţii sunt esenţiale pentru confirmarea caracterului genetic şi identificarea modului de transmitere a bolii şi pentru stabilirea riscului de boală la membrii familiei probandului. Acestea trebuie realizate la toţi pacienţii, indiferent de tipul de afecţiune cardiovasculară, şi în special în cazurile cu malformaţii congenitale, avorturi spontane, cardiomiopatii sau MSC [1]. Pacienţii trebuie frecvent pregătiţi şi îndrumaţi în vederea obţinerii informaţiilor necesare realizării anchetei familiale. În ciuda aparenţelor, sarcina de a stabili modul concret de transmitere a bolii în cadrul unei familii poate fi uneori destul de

TABELUL 3. **Cele mai frecvente boli cardiovasculare monogenice - mod de transmitere, genele afectate cel mai frecvent de mutaţii şi proteinele pe care le codifică - şi impactul clinic al identificării mutaţiei**

Boală	Transmitere	Genele afectate cel mai frecvent de mutaţii	Proteine codificate	Potenţial impact clinic
Cardiomiopatii familiale				
Cardiomiopatie hipertrofică	Autozomal dominantă	-MYH7* -MYBPC3* -TNNT2* -TNNI3* -TPM1 -PRKAG2 (asociază sindromul Wolff-Parkinson-White) -ACTC1	-Lanţul greu al *beta*-miozinei -Proteina C de legare a miozinei cardiace -Troponina T cardiacă tip 2 -Troponina I cardiacă tip 3 -Tropomiozina -Subunitatea *gamma-2* a proteinkinazei activate de AMP -*Alpha-actina* 1	Diagnostic, stratificare de risc, management
	X-linkată (fenocopii)	-GLA (boala Fabry) -LAMP2 (boala Danon)	-Alpha-galactozidaza -Proteina membranară 2 asociată lizozomului	
Cardiomiopatie dilatativă	Autozomal dominantă	-MYH7 -LMNA (asociază tulburări de conducere) -TTN -PLB	-Lanţul greu al *beta*-miozinei -Laminina A/C -Titina -Fosfolambanul	Diagnostic +/-; diagnostic, stratificare de risc şi management (mutaţii LMNA)
	X-linkată	-DMD -04.5/TAZ (sindromul Barth)	-Distrofina -Tafazina	
Cardiomiopatie aritmogenă	Autozomal dominantă	-PKP2* -DSP* -DSC2* -DSG2*	-Plakofilina 2 -Desmoplakina -Desmocolina 2 -Desmogleina 2	Diagnostic, stratificare de risc
	Autozomal recesivă (sindroame cardiocutanate - boala Naxos, boala Carvajal)	-JUP -DSP	-Plakoglobina -Desmoplakina	
Cardiomiopatie restrictivă	Autozomal dominantă	-MYH7* -TNNI3* -TNNT2 -ACTC -TTR (amiloidoză)	-Lanţul greu al *beta*-miozinei -Troponina I cardiacă tip 3 -Troponina T cardiacă tip 2 -Alpha-actina -Transtiretina	Diagnostic, stratificare de risc, management
	Autozomal recesivă	-HFE (hemocromatoză)	-Proteina hemocromatozei umane	

Cardiomiopatie prin non-compactare	Autozomal dominantă	-LBD3* -LMNA	-LIM binding domain 3 -Laminina A/C	Diagnostic
	X-linkată	G4.5/TAZ (sindromul Barth)	-Tafazina	
Canalopatii congenitale				
Sindromul de QT lung	Autozomal dominantă (sindromul Romano-Ward)	-KCNQI * -KCNH2* -SCNSA*	-Subunitatea *alpha* a canalului IKs -Subunitatea *alpha* a canalului lKr -Subunitatea *alpha* a canalului de sodiu	Diagnostic, stratificare de risc, management
	Autozomal recesivă (sindromul Jerve\1-Lange-Nielsen; asociază surditate congenitală)	-KCNQl	-Subunitatea *alpha* a canalului lKs	
Sindromul Brugada	Autozomal dominantă	-SCNSA*	-Subunitatea *alpha* a canalului de sodiu	Diagnostic, stratificare de risc
Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică	Autozomal dominantă	-RYR2*	-Receptorul ryanodinic 2	Diagnostic, stratificare de risc
	Autozomal recesivă	-CASQ2	-Calsequestrina 2	
Sindromul de QT scurt	Autozomal dominantă	-KCNH2 -KCNQI -KCNJ2 -CACNAlC -CACNB2B	-Subunitatea alpha a canalului IKr -Subunitatea alpha a canalului IKs -Subunitatea alpha a canalului IKI -Subunitatea alpha a canalului lca-L -Subunitatea beta a canalului Ica-L	Diagnostic +/-
Sindromul Marfan	Autozomal dominantă	-FBNI *	-Fibrilina	Diagnostic, stratificare de risc, management
Hipercolesterolemie familială	Autozomal dominantă	-LDLR* -APOB* -PCSK9*	-Receptorul LDL -Apolipoproteina B -Proteina convertase subtilisin/kexin 9	Diagnostic
	Autozomal recesivă	-LDLRAPI	-Proteina adaptoare 1 a receptorului LDL	

Genele implicate în 2:5% din cazurile de boală sunt marcate cu *.

dificilă, multe dintre bolile genetice cardiovasculare putând avea forme multiple de transmitere (Tabelul 3). La acestea se adaugă cazurile izolate, fără istoric familial, la care boala se datorează unor mutatii *de novo,* destul de frecvent întâlnite în pat;logii precum CMH. În astfel de cazuri, riscul de transmitere a bolii la descendenţi este similar cu cel întâlnit în cazurile clasice de transmitere autozomal dominantă, însă riscul de transmitere a bolii către fraţii purtătorului de mutaţie este în general nul (faţă de 50% în transmiterea autozomal

dominantă clasică). În anumite cazuri de sindrom de QT lung sau CMH produse prin mutaţii *de novo* riscul de apariţie a bolii la frati nu este însă nul, boala fiind datorată unui mo'zaicism la unul dintre părinţi (alela mutantă este prezentă la unul dintre părinţi, însă doar în anumite ţesuturi sau doar într-o proporţie mică a celulelor, insuficientă pentru a produce boala la acesta)2. Aspecte precum penetranţa incompletă, penetranţa dependentă de vârstă sau expresia variabilă trebuie de asemenea avute în vedere, putând complica stabilirea riscului de apariţie a bolii la membrii familiei probandului.

TIPURI DE TESTE GENETICE

În funcţie de patologie, medicul va alege cel mai adecvat test genetic, fiecare dintre testele disponibile având o serie de *avantaje* şi *dezavantaje* (Tabelul 4). În unele cazuri, precum în boala Fabry sau în sindromul Marfan, analiza genetică poate fi direcţionată spre o singură mutaţie sau câteva mutaţii foarte frecvente. În astfel de cazuri, rezultatele testării genetice sunt de obicei disponibile rapid, în câteva zile sau săptămâni. Cum pentru majoritatea bolilor cardiovasculare de origine genetică mutaţiile pot fi însă localizate oriunde la nivelul genei, analiza vizează frecvent întreaga secvenţă codantă a genei respective. Mai mult decât atât, o boală poate fi consecinţa mutatiilor în mai multe gene, care vor fi analizate onsecutiv. În astfel de cazuri, rezultatele testării genetice sunt de obicei disponibile abia după mai multe luni de zile. Odată identificată mutatia la cazul index, analiza genetică la restul embrilor familiei este ţintită pe mutaţia identificată, rezultatele fiind disponibile rapid, în câteva zile sau săptămâni.

CUM INTERPRETĂM REZULTATELE UNUI TEST GENETIC?

Laboratorul de genetică comunică medicului curant *dacă şi ce mutaţie* a fost identificată şi care este probabilitatea ca acea mutaţie să fie responsabilă de prezenţa bolii, mutaţiile putând fi *patogenice, probabil patogenice, benigne, probabil benigne şi variante cu semnificaţie incertă*[3]. În general, o variantă întâlnită la mai puţin de 1% din populaţia generală are şanse mai mari să fie patogenică decât o variantă mai comună, deşi multe dintre variantele benigne sunt şi ele rare. Nu trebuie ignorat faptul că domeniul cardiogeneticii este unul extrem de dinamic şi că încadrarea unei mutaţii într-o anumită categorie nu este definitivă, ci poate fi modificată pe măsură ce se acumulează informaţii suplimentare.

Interpretarea unui rezultat *pozitiv* (mutaţie patogenică sau probabil patogenică) depinde de scopul testării[4]. Dacă testarea a fost realizată pentru diagnosticul sau confirmarea etiologiei bolii, atunci rezultatul este unul cert, putând ghida în anumite cazuri terapia şi planul de urmărire a pacientului. Dacă scopul a fost însă evaluarea statusului de purtător la un membru al familiei cu fenotip negativ (screening presimptomatic sau predictiv), dezvoltarea efectivă a bolii poate depinde şi de o multitudine de alti factori. Statusul de purtător al unei mutatii asociate CMH de exemplu presupune un risc crescut de a dezvolta boala, dar nu permite stabilirea momentului când se va instala boala şi nici măcar certitudinea că boala se va instala vreodată. Pe de altă parte, prezenta unei mutatii asociate sindromului de QT lung asociază u risc crescut de MSC, chiar în absenta modificărilor ECG specifice.

În p ezenţa unui rezultat *negativ* (absenţa mutaţiei evaluate sau prezenţa unor mutaţii benigne sau potenţial benigne) trebuie avut în vedere faptul că ceea ce nu s-a testat nu poate fi exclus şi că randamentul diagnosticului genetic este în cazul multor afecţiuni de sub 50%, în special datorită heterogenităţii genetice. În sindromul Marfan de pildă randamentul diagnosticului genetic este de 90-95%, în hipercolesterolemia familială de 60-80%, iar în sindromul de QT lung de 70-80%. În CMD sau în sindromul Brugada pe de altă parte ran-

TABELUL 4. **Cele mai utilizate tipuri de teste genetice** (adaptat după I)

Test genetic	Avantaje	Deza\'antaje	Recomandat la
Detectarea unor anomalII la n,vel cromozomia l			
Analiză cromozomială (cariotipare)	Detectează trisomii, monosomii, anomalii ale cromozomilor sexuali, translocaţii cromozomiale, deleţii/duplicaţii cromozomiale mari	Detectează doar anomalii cromozomiale majore, care implică segmente ADN de dimensiuni mari	Pacienţi cu malformaţii congenitale multiple, sugestive pentru posibile rearanjări cromozomiale
Hibridizare fluorescentă *in situ* (FISH)	Detectează deleţii/duplicaţii cromozomiale mici, nedetectabile prin cariotipare	Evaluează doar regiuni genice specifice	Sindromul 22q11.2 Sindromul 7ql 1.23
Analiză ţintită a unor deleţii/duplicaţii	Detectează deleţii/duplicaţii cromozomiale mici, nedetectabile prin FISH	Detectează deleţii/duplicaţii exclusiv în genele incluse în panelul prestabilit	Pacienţi la care secvenţierea ADN nu a identificat o variantă cauzatoare de boală
Analiză cromozomială *microarray*	Detectează deleţii/duplicaţii cromozomiale mici la nivelul întregului genom	Poate duce la identificarea de deleţii/duplicaţii incidentale, cu semnificaţie necunoscută	Pacienţi cu malformaţii congenitale multiple sau care asociază tulburări de dezvoltare Alternativă pentru FISH la pacienţii cu deleţii 22q 11.2 sau microdeleţii 7qt 1.23 (sindromul **Williams-Beuren)**
Detectarea de anomalii la nivel de nucleotide			
Secvenţiere (a unei singure gene sau a mai multor gene)	Detectează variante ale unei singure perechi de baze la nivelul secvenţelor codante dintr-un set predefinit de gene	Evaluează exclusiv genele incluse în panelul prestabilit; trebuie repetate/actualizate odată cu identificarea de noi gene impiicate în boală	Pacienţi cu boală cardiovasculară de origine genetică diagnosticată sau suspectată
Secvenţiere a întregului exom (secvenţiere a tuturor regiunilor ADN codante prin tehnici *Next generation sequencing)*	Detectează variante ale unei singure perechi de baze în secvenţa codantă a oricărei gene	Pot duce la identificarea de variante incidentale, cu semnificaţie necunoscută; deleţiile/duplicaţiile sunt dificil de depistat	Pacienţi la care testarea genetică ţintită nu a identificat o variantă patogenică Familii numeroase disponibile pentru testarea genetică Suspiciune de mutaţii *de novo*
Secvenţiere a întregului genom (secvenţiere a întregului ADN genomic prin tehnici *Next generation sequencing)*	Detectează variante ale unei singure perechi de baze în secvenţa codantă sau non-codantă a oricărei gene		Pacienţi la care testarea genetică ţintită şi eventual secvenţierea întregului exom nu a identificat o variantă patogenică

damentul nu depăşeşte 30%[1•] Ca urmare, un test genetic negativ la cazul index nu exclude o cauză genetică a bolii. În astfel de cazuri, poate fi luată în discuţie testarea extinsă, repe-

tarea testării în momentul identificării altor mutaţii cauzatoare de boală sau utilizarea tehnicilor de secvenţiere a întregului exom sau chiar a întregului genom. Pe de altă parte, absenta la membrii familiei a unei mutaţii identificate în prealabil la cazul index permite practic excluderea riscului de a dezvolta boala la aceştia.

Variantele cu semnificaţie incertă sunt mutaţii identificate la testarea genetică, dar a căror semnificaţie nu este clar cunoscută. Până la elucidarea rolului mutaţiei respective, un rezultat genetic neconcludent nu ar trebui folosit în luarea unei decizii clinice. Testarea unui număr mare de membri ai familiei poate ajuta însă la evaluarea segregării mutaţiei cu boala şi poate aduce argumente în favoarea sau în defavoarea patogenităţii mutaţiei identificate[5].

CUM COMUNICĂM REZULTATELE UNUI TEST GENETIC?

Dincolo de beneficiile incontestabile aduse de testarea genetică, comunicarea rezultatelor acestor teste către pacienţi este frecvent extrem de delicată. Posibilele efecte negative de ordin psihologic ale unui rezultat pozitiv trebuie avute în vedere şi abordate corespunzător, de preferinţă de către o echipă multidisciplinară, în condiţiile în care un astfel de rezultat poate pune pacientul în situaţia de a şti că aproape sigur va dezvolta boala în viitor (în cazul afecţiunilor cu penetranţă cvasi-completă) şi că există riscul de a transmite boala urmaşilor. Familiile trebuie pregătite de asemenea în vederea posibilităţii identificării unei mutaţii cu semnificaţie incertă, a cărei prezenţă nici nu confirmă nici nu infirmă substratul genetic al bolii, dar şi a unui rezultat negativ, care nu exclude de cele mai multe ori definitiv posibilitatea existenţei unui substrat genetic. La copii, impactul psihologic poate fi chiar mai mare, oportunitatea testării genetice la aceştia continuând să fie un subiect de controversă, cu excepţia cazurilor de sindrom de QT lung şi tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică (TVPC), când confirmarea diagnosticului are implicaţii terapeutice imediate.

AFECTIUNI CARDIOVASCULARE DĖ ORIGINE GENETICA

AFECŢIUNI MONOGENICE

Afecţiunile monogenice formează un grup de afecţiuni cauzate de mutaţii ale unei singure gene, întâlnite la < 1% din populaţia generală. Astfel de mutaţii au de obicei transmitere Mendeliană (autozomal dominată, autozomal recesivă sau X-linkată) şi au frecvent penetranţă dependentă de vârstă. Afecţiunile cardiace monogenice includ o gamă largă de patologii, de la cardiomiopatii familiale, la canalopatii congenitale, boli ale ţesutului conjunctiv asociate cu aortopatii şi până la hipercolesterolemia familială.

Cardiomiopatiile familiale reprezintă un grup de afecţiuni heterogene fenotipic şi genotipic, care predispun pacientul la insuficienţă cardiacă şi MSC, şi care apar ca urmare a unor mutaţii ale unor gene implicate în codificarea unor componente structurale ale cardiomiocitelor (miofilamente, desmozomi, discuri Z ş.a.). Aceste patologii sunt clasificate, pe baza caracteristicilor morfologice şi funcţionale, în *CMH, CMD, cardiomiopatie aritmogenă, cardiomiopatie prin non-compactare şi cardiomiopatie restrictivă.* Datorită suprapunerii fenotipice şi genotipice frecvente, pentru testarea genetică a acestor cazuri au fost dezvoltate inclusiv paneluri extinse (pancardiomiopatie, care includ peste 90 de gene). Datorită numărului mare de mutaţii descoperite incidental atunci când se foloseşte o astfel de abordare, această strategie ar trebui însă rezervată doar cazurilor la care testarea genetică convenţională, specifică bolii, nu a permis identificarea substratului genetic. Lipsa unui impact direct şi imediat pentru diagnostic, stratificare de risc sau terapie limitează în general utilitatea clinică a testării genetice la

pacienţii cu cardiomiopatii de origine genetică. Există însă şi o serie de excepţii (vezi şi *„Obiectivele testării genetice")*. Pacienţii cu boală Fabry (fenocopie a CMH întâlnită în până la 3% din cazurile de CMH familială, datorată unui defect de stocare lizozomală) spre exemplu pot beneficia de terapie de substituţie enzimatică. De asemenea, pacienţii cu CMH purtători de mutaţii în gene ce codifică proteine ale filamentelor groase (MYH7 sau MYBPC3) au în general hipertrofie ventriculară mai severă, prezintă mai frecvent obstrucţie a tractului de ejecţie al ventriculului stâng şi progresie mai frecventă spre insuficienţă cardiacă clasele III-IV NYHA, dar prezintă un risc mai redus de MSC faţă de purtătorii de mutaţii în gene ce codifică proteine ale filamentelor subţiri (TNNT2, TNNI3, TPMl sau ACTCI)6. Mai mult decât atât, 5% până la 10% din pacienţii cu CMH şi cardiomiopatie aritmogenă au mai multe mutaţii patogenice simultan, aceştia prezentând de obicei un fenotip mai sever şi un prognostic mai rezervat[7], [8]

Cardiomiopatia hipertrofică este caracterizată prin prezenţa hipertrofiei ventriculare (de obicei stângi, asimetrice) în absenţa unei cauze precum hipertensiunea arterială sau stenoza aortică[9], fiind considerată din punct de vedere genetic o boală a sarcomerului. Prevalenţa bolii este de circa 1 la 500 de adulţi tineri, putând fi chiar mai ridicată în rândul populaţiei mai vârstnice, datorită penetranţei dependente de vârstă. Deşi CMH este una dintre cele mai frecvente cauze de MSC, în special la atleţii tineri, boala este una relativ benignă, cu o mortalitate anuală de circa 1%. Deşi au fost identificate peste IO mutaţii asociate CMH, mutaţiile MYH7 şi MYBPC3 sunt cele mai frecvente, fiind responsabile împreună de aproape jumătate din totalitatea cazurilor. Mutaţiile în genele troponinei (TNNT2 şi TNNI3) şi tropomiozinei (TPM l) sunt relativ rare, fiind responsabile împreună de mai puţin de I0% din totalitatea cazurilor. Sunt descrise de asemenea o serie de fenocopii ale CMH (boli care mimează CMH, dar care se datorează unor mutaţii diferite şi care au fiziopatologie diferită), precum boala Fabry, boala Pompe, amiloidoza cardiacă, sindromul Noonan sau boala Danon. Testarea genetică este recomandată (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C) la toţi pacienţii cu diagnostic clinic cert de CMH [IO]. Aceasta este utilă pentru stabilirea diagnosticului de certitudine, pentru identificarea sau excluderea unor mutaţii asociate cu risc crescut de MSC, pentru identificarea cazurilor cu mutaţii multiple şi pentru diagnosticul diferenţial cu forme de CMH secundară (cord atletic, hipertensiune arterială). Testarea genetică este de asemenea utilă pentru identificarea fenocopiilor CMH, care trebuie diagnosticate la vârste mai fragede datorită posibilităţii de substituţie enzimatică în boala Fabry sau necesităţii de transplant cardiac precoce în boala Danon. Odată identificată mutaţia la cazul index, testarea genetică la membrii familiei are de asemenea indicaţie de clasă I (nivel de evidenţă C) [IO].

Cardiomiopatia dilatativă primară este definită ca prezenţa dilatării şi disfuncţiei sistolice ventriculare stângi în absenţa unor cauze secundare precum boala cardiacă ischemică sau valvulară. Prevalenţa bolii este de circa 1 caz la 2.500 de indivizi din populaţia generală, circa o treime până la o jumătate din cazuri fiind forme familiale, în timp ce restul sunt forme sporadice. Spre deosebire de CMH, CMD are un substrat genetic mult mai heterogen, fiind identificate mutaţii în gene ale citoscheletului, sarcomerului, desmozomilor, mitocondriilor şi proteinelor implicate în homeostazia calciului. Din cauza heterogenităţii genetice majore, penetranţei şi expresiei variabile, în cazul CMD corelaţiile fenotip-genotip sunt destul de modeste. Asocierea unor caracteristici precum tulburările de conducere, caracteristice mutaţiilor în genele LMNA şi SCN5A, sau miopatia scheletică, caracteristică mutaţiilor în gena DMD, poate ghida însă clinicianul către o etiologie genetică. European Heart Rhythm Association recomandă testarea genetică (folo-

sind paneluri extinse sau testare ţintită pentru genele LMNA şi SCN5A) a pacienţilor cu CMD care asociază tulburări de conducere sau care au istoric familial de MSC (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă q [10]. La restul pacienţilor, testarea genetică poate fi utilă (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă C) pentru confirmarea diagnosticului, pentru identificarea pacienţilor aflaţi la risc crescut de aritmii, pentru identificarea membrilor familiei susceptibili de a dezvolta boala şi pentru planning-ul familial. Cu excepţia cazurilor la care se identifică o mutaţie în gena LMNA, testarea genetică nu va influenţa însă managementul terapeutic al acestor pacienţi.

Cardiomiopatia aritmogenă (cunoscută şi sub numele de displazie aritmogenă de ventricul drept) este caracterizată prin înlocuirea cardiomiocitelor cu ţesut fibro-adipos predominant (dar nu exclusiv) la nivelul ventriculului drept, fiind considerată din punct de vedere genetic o boală a joncţiunilor intercelulare, cauzată de mutaţii ale genelor ce codifică proteine ale desmozomilor. Boala afectează 1 la 1.000-2.500 de indivizi, 25-40% din cazuri fiind datorate unei mutaţii în gena PKP2. European Heart Rhythm Association consideră utilă (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă C) testarea genetică doar în cazul pacienţilor cu diagnostic clinic cert de cardiomiopatie aritmogenă [10].

Cardiomiopatia restrictivă este o afecţiune caracterizată prin umplere ventriculară diastolică alterată, atrii dilatate, ventriculi de dimensiuni mici sau normale şi funcţie ventriculară sistolică frecvent prezervată. Boala se datorează unor mutaţii în gene ce codifică proteine ale sarcomerului (cardiomiopatie restrictivă primară), însă o serie de boli familiale caracterizate prin defecte de stocare (hemocromatoză, boală de stocare a glicogenului, boală Fabry) şi o serie de afecţiuni infiltrative (amiloidoză, sarcoidoză) se manifestă de asemenea frecvent fenotipic sub forma cardiomiopatiei restrictive. La pacienţii cu suspiciune clinică de cardiomiopatie restrictivă testarea genetică poate fi luată în considerare (indicaţie de clasă Ilb, nivel de evidenţă C), în timp ce, odată identificată mutaţia la cazul index, testarea genetică la membrii familiei are indicaţie de clasă J[1]0. Întrucât majoritatea formelor de cardiomiopatie restrictivă se asociază frecvent cu afectare extracardiacă, testarea genetică la aceşti pacienţi poate fi utilă nu doar pentru confirmarea diagnosticului şi identificarea membrilor familiei aflaţi la risc, ci şi pentru anticiparea unor eventuale manifestări sindromice.

Cardiomiopatia prin non-compactare este o afecţiune caracterizată prin prezenţa unor trabeculaţii şi recesuri proeminente la nivelul ventriculului stâng, în absenţa altor anomalii cardiace structurale. Boala are o mare heterogenitate genetică, mutaţiile considerate patogenice fiind identificate doar la un număr redus de cazuri. Cu toate acestea, testarea genetică poate fi utilă la pacienţii cu diagnostic clinic cert (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă q1O_

Canalopatiile congenitale reprezintă un grup de sindroame aritmice cu transmitere genetică, cele mai importante dintre acestea fiind sindromul de QT lung, sindromul Brugada, TVPC şi sindromul de QT scurt. Aceste sindroame sunt în general consecinţa unor mutaţii ale unor gene care codifică proteine structurale sau reglatoare ale unor canale ionice sau proteine implicate în homeostazia calciului. Purtătorii acestor mutaţii au în general un cord structural normal, dar prezintă un risc crescut de evenimente aritmice şi MSC.

Sindromul de QT lung se caracterizează prin alungirea intervalului QT pe ECG, asociată cu risc crescut de sincopă şi MSC prin torsada vârfurilor şi fibrilaţie ventriculară. Boala afectează circa 1 Ia 2.500 de indivizi din populaţia generală, mortalitatea la IO ani în cazurile simptomatice netratate ajungând la 50%. Circa 75% din cazurile de sindrom de QT lung prezintă mutaţii în una din cele 3 gene „majore" de susceptibilitate - KCNQ l, responsabilă de sindromul de QT lung tip I (::::35% din cazuri); KCNH2, responsabilă de

sindromul de QT lung tip 2 (::::30% din cazuri); şi SCN5A, responsabilă de sindromul de QT lung tip 3 (::::10% din cazuri). În alte 5-10% din cazuri sunt incriminate mutaţii în alte gene „minore" de susceptibilitate[11]. Unele dintre aceste mutaţii corespund unor forme multisistemice de sindrom de QT lung, precum mutaţiile CACNA IC în sindromul Timothy (sindrom de QT lung tip 8 - asociază malformaţii cardiace şi extracardiace şi autism) sau mutaţiile KCNJ2 în sindromul Andersen-Tawil (sindromul de QT lung tip 7 - asociază paralizie periodică, dismorfism facial şi diverse malformaţii). Datorită asocierii robuste dintre genotip şi fenotip, sindromul de QT lung este una dintre puţinele afecţiuni cardiace monogenice în care testarea genetică are implicaţii clinice directe în stratificarea riscului şi terapie. Asocierea genotip-fenotip e evidentă în special în cazurile cu sindrom de QT lung tipurile 1-3: pacienţii cu sindrom de QT lung tip 1 prezintă aritmii în mod caracteristic în timpul efortului, în special în timpul înotului, au frecvent unde T cu bază largă şi au un răspuns foarte favorabil la terapia beta-blocantă; pacienţii cu sindrom de QT lung tip 2 prezintă aritmii declanşate de stimuli auditivi (pacienţii sunt sfătuiţi să evite telefoanele sau ceasurile deşteptătoare în dormitor) şi în perioada postpartum (este recomandat ca responsabilităţile nocturne legate de îngrijirea nou-născutului să fie preluate de tată), au unde T de amplitudine mică sau bifide şi au un răspuns rezonabil la terapia beta-blocantă; pacienţii cu sindrom de QT lung tip 3 sunt frecvent bradicardici, au segment ST alungit şi prezintă aritmii în timpul somnului, putând beneficia de suplimentarea terapiei *beta-blocante* cu un blocant al canalelor de sodiu. European Heart Rhythm Association recomandă testarea genetică (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C) la toţi pacienţii la care există suspiciune de sindrom de QT lung pe baza istoricului personal sau familial şi a fenotipului ECG, dar şi la pacienţii asimptomatic, cu interval QT >480 msec (înainte de pubertate) sau >500 msec (la adulţi)10. Întrucât în ciuda unui risc crescut de aritmii ventriculare, până la 40% dintre pacienţii cu genotip pozitiv nu prezintă modificări ECG specifice, identificarea unei mutaţii la cazul index trebuie urmată de testarea genetică în cascadă a tuturor membrilor familiei aflaţi la risc (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C).

Sindromul Brugada este o canalopatie congenitală caracterizată prin supradenivelarea caracteristică a segmentului ST în derivaţiile precordiale drepte (spontană sau indusă prin administrarea unui blocant al canalelor de sodiu precum ajmalina sau flecainida). Acest sindrom asociază un risc crescut de aritmii ventriculare şi MSC, în special în timpul somnului sau în repaus, aritmiile putând fi favorizate şi de febră, mese copioase sau consum excesiv de alcool. Este o afecţiune cu transmitere autozomal dominantă cu penetranţă incompletă, dependentă de vârstă (boala se manifestă mai frecvent la adulţi, în decadele 3-4 de viaţă) şi sex (boala se manifestă de 8-10 ori mai frecvent la bărbaţi decât la femei). Forma simptomatică a bolii este întâlnită la circa 1 din 1.000-10.000 de indivizi din populaţia generală. Cel mai frecvent (în circa 75% din cazurile cu genotip pozitiv), boala se datorează unei mutaţii a genei SCN5A, majoritatea cazurilor (circa 75% din cazurile cu fenotip pozitiv) rămânând însă neclare din punct de vedere genetic. Testarea genetică la pacienţii cu sindrom Brugada cu patern ECG de tip 1 are în prezent indicaţie de clasă IIa (nivel de evidenţă C), în timp ce testarea genetică a membrilor familiei după identificarea unei mutatii la cazul index are indicaţie de clasă I (nivei de evidenţă C)[10].

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică se caracterizează prin apariţia de sincope, tahicardie ventriculară bidirecţională, polimorfă şi MSC, de obicei în contextul unei efort fizic sau al unui stres emoţional. Boala se transmite cel mai frecvent autozomal dominant cu penetranţă crescută, fiind cauzată cel mai frecvent (în 50-65% din cazuri) de

mutaţii în gena RYR2. În circa o treime din cazuri, istoricul familial evidenţiază MSC la un membru al familiei, frecvent în perioada copilăriei, evenimentele aritmice fiind mai frecvente la purtătorii de sex masculin ai mutaţiei. European Heart Rhythm Association recomandă (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C) testarea genetică a pacienţilor cu suspiciune clinică, familială sau ECG de TVPC, precum şi a membrilor familiei, după identificarea unei mutaţii la cazul index [10]. De altfel, identificarea unei mutaţii în genele RYR2 sau CASQ2 reprezintă un criteriu major de diagnostic în TVPC [12]. Mai mult decât atât, în prezenţa unui genotip pozitiv se recomandă terapia *beta-blocantă* inclusiv purtătorilor asimptomatici ai mutaţiei12.

Sindromul de QT scurt este o afecţiune descrisă mai recent, fiind caracterizat printr-un interval QT scurt şi predispoziţie la fibrilaţie atrială, fibrilaţie ventriculară şi MSC. Este o afecţiune heterogenă din punct de vedere genetic, fiind legată cel mai frecvent de mutaţii ale genei KCNH2. Spre deosebire de sindromul de QT lung sau de TVPC, în sindromul de QT scurt randamentul testării genetice este de doar 5-10%, aşa încât testarea genetică la aceşti pacienţi are indicaţie de clasă IIb (nivel de evidenţă C) [10].

Aortopatiile familiale cuprind o serie de afecţiuni moştenite ale ţesutului conjunctiv, cel mai frecvent cu transmitere autozomal dominantă, precum sindromul Marfan, sindromul Loeys-Dietz şi sindromul Ehlers-Danlos. Cea mai frecventă dintre acestea este sindromul Marfan, cauzat de o mutaţie a genei FBN1, care afectează 1 la circa 5.000-10.000 de indivizi. Toate aceste afecţiuni predispun pacientul la dilatare/anevrism de aortă toracică, deces prematur secundar rupturii sau disecţiei aortice, dar şi la diferite manifestări concomitente cardiace (aritmii, valvulopatii) şi extracardiace (oftalmologice, ortopedice). Există însă şi forme de anevrisme de aortă toracică de origine genetică izolate (non-sindromice), în care prezenţa anomaliilor sistemice ale ţesutului conjunctiv nu este obligatorie. Deşi corelaţiile genotip-fenotip în aceste cazuri sunt destul de modeste, mutaţiile în exonii 24-32 ai genei FBN1 se asociază de obicei cu o formă severă a bolii, cu debut precoce. La pacienţii cu aortopatii familiale testarea genetică este utilă pentru confirmarea diagnosticului la pacienţii cu probabilitate pretest ridicată de sindrom Marfan (conform criteriilor Gand), pentru identificarea membrilor familiei purtători ai mutaţiei (în vederea planificării unei urmăriri imagistice adecvate) şi pentru diferenţierea între diferitele forme de aortopatii congenitale, recomandările privind urmărirea imagistică şi momentul intervenţiei chirurgicale fiind diferite în funcţie de sindrom [11].

Hipercolesterolemia familială este o afecţiune relativ comună (afectează 1 din circa 500 de indivizi), caracterizată printr-un dezechilibru al metabolismului lipidic/lipoproteic şi care asociază niveluri ridicate ale LDL-colesterolului plasmatic, depozite lipidice subcutanate şi corneene şi risc crescut de ateroscleroză. Datorită prevalenţei relativ crescute şi consecinţelor dramatice dacă boala nu este tratată, hipercolesterolemia familială este în prezent singura afecţiune cardiovasculară monogenică ce îndeplineşte criteriile Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii pentru screening universal la nivel populaţional13. Deşi au fost descrise mutaţii în mai multe gene asociate hipercolesterolemiei familiale, panelurile comerciale şi recomandările experţilor se focalizează pe analiza a trei gene (LDLR, APOB şi PCSK9), care sunt responsabile împreună pentru >90% din cazurile cu fenotip şi genotip pozitiv. De altfel, prezenţa unei mutaţii în oricare din genele LDLR, APOB sau PCSK9 face parte din unele dintre cele mai utilizate criterii diagnostice (Dutch Lipid Clinic Network şi Simon Broome). Testarea genetică este recomandată pentru confirmarea diagnosticului şi identificarea mutaţiei responsabile la pacienţii cu diagnostic clinic cert sau probabil de hipercolesterolemie familială şi pentru identificarea membrilor familiei purtători ai mutaţiei [11]. Deşi au

fost identificate o serie de mutaţii ce pot influenţa severitatea bolii şi răspunsul la terapie, stratificarea de risc şi managementul clinic sunt ghidate în prezent doar de nivelul LDL-colesterolului şi de răspunsul la terapie, nu şi de rezultatele testării genetice.

AFECŢIUNI POLIGENICE

Spre deosebire de afecţiunile monogenice, care reprezintă o manifestare extremă a efectului variaţiilor genetice, afecţiunile poligenice se datorează asocierii la un acelaşi individ a unui număr mare de variante genice comune, care, luate individual, manifestă un efect foarte redus. Astfel de afecţiuni poligenice sunt boala cardiacă ischemică sau hipertensiunea arterială, în cazul cărora substratul genetic este susţinut şi de agregarea familială foarte importantă. Stabilirea unui profil de risc genetic ar putea contribui în astfel de cazuri la stratificarea riseului şi chiar la individualizarea terapiei. Identificarea unui astfel de profil este însă extrem de dificilă, în special datorită lipsei unei suprapuneri perfecte între genotip şi fenotip şi prevalenţei foarte ridicate a acestor variante genice în populaţia generală, în condiţiile în care în afecţiunile poligenice prezenţa unei variante genice de risc nu este nici necesară nici suficientă pentru a determina fenotipul pozitiv. În cazul bolii cardiace ischemice spre exemplu se descriu peste 46 de variante genice asociate semnificativ cu apariţia bolii. Printre cei mai evidenţi factori de risc genetic pentru boala cardiacă ischemică se numără mutaţiile care cauzează modificări ale LDL- şi HOL-colesterolului plasmatic, asociate unor afecţiuni precum hipercolesterolemia familială sau boala Tangier (manifestată prin niveluri foarte reduse de HOL-colesterol). Variante ale unor gene implicate în reglarea nivelurilor plasmatice de lipoproteine, markeri inflamatori sau factori de coagulare au fost de asemenea asociate unui risc crescut de boală cardiacă ischemică şi infarct miocardic acut. Este de aşteptat ca în viitor testarea genetică să permită stabilirea unui profil individual de risc genetic şi o abordare terapeutică personalizată în astfel de patologii. Până atunci însă, deşi sunt deja disponibile comercial teste genetice pentru patologiile cardiovasculare poligenice, evaluarea genetică a acestor cazuri are mai degrabă un rol ştiinţific.

TERAPIA GENICĂ ŞI ALTE APLICATII CLINICE ALE GENETICII ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE

În plan clinic, dezideratele majore ale geneticii cardiovasculare sunt dezvoltarea de *noi agenţi farmacologici, noi tehnologii, noi teste diagnostice* şi *prognostice. Farmacogenomica* (studiul impactului factorilor genetici asupra răspunsului la terapia medicamentoasă) reprezintă de asemenea un domeniu de mare interes. Utilizarea farmacogenomicii în practica clinică va permite selectarea celor mai bune strategii terapeutice şi a celor mai eficiente doze în funcţie de profilul genetic al pacientului. De altfel, există deja o serie de medicamente pentru care informaţiile de farmacogenomică pot fi utilizate în practica clinică. Sunt cunoscute interacţiunile dintre variantele SLCO 1B 1 şi simvastatin, dintre variantele CYP2D6 şi medicamente precum flecainida, propafenona, quinidina şi multe *beta-blocante,* dintre variantele CYP2C 19 şi inhibitorii P2Y 12 sau cele dintre variantele CYP2C9, VKORC1, PROS şi PROC şi warfarină.1 De altfel, Food and Drug Administration recomandă testarea pentru variantele VKORC1 şi CYP2C9 şi ajustarea dozei de warfarină în funcţie de genotip, precum şi evitarea clopidogrelului la pacienţii cu variante CYP2C 19 de tip *loss-of-Junction,* cu toate că rezultatele studiilor clinice de până acum nu sunt foarte convingătoare în acest sens [1]. Evaluarea poate fi luată însă în discuţie în anumite cazuri selectate [11]. O serie de alte mutaţii identificate în diferite gene implicate în metabolismul lipoproteinelor au permis dezvoltarea

terapiilor hipolipemiante (HMGCR - statine; NPC1LI - ezetimibe; CETP - anacetrapib, dalcetrapib şi evacetrapib; PCSK9 - evolocumab, alirocumab). Înţelegerea substratului genetic al multor afecţiuni cardiovasculare pune de asemenea bazele dezvoltării terapiei genice în acest domeniu, fie că e vorba de înlocuirea genei afectate de mutaţie cu o copie „sănătoasă" a genei, de inactivarea sau reglarea expresiei unei gene disfuncţionale sau de inserţia unei noi gene. Deşi există un potenţial enorm în acest domeniu, eficienţa şi siguranţa acestor abordări în bolile cardiovasculare necesită încă confirmare în context clinic.

BIBLIOGRAFIE

1. Mita) S, Musunuru K, Garg V, et al. Enhancing literacy in cardiovascular genetics: A scientific statement from the American Heart Association. Circ Cardiovasc Genet 2016; 9: 448-67.
2. Charron P. Clinica) genetics in cardiology. Heart 2006; 92: 1172-6.
3. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405-24.
4. Girolami F, Frisso G, Benelli M, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: tools, ethical issues, and clinica! applications. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2018; 19: 1-1 l.
5. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: A review. JAMA Cardio! 2017; 2: 1153-60.
6. Coppini R, Ho CY, Ashley E, et al. Clinica) phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. J Am Coli Cardio! 2014; 64: 2589-600.
7. Bhonsale A. Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinica! course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. Eur Heart J 2015; 36: 847-55.
8. Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. J Med Genet 2005; 42: e59.
9. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35: 2733-79.
10. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. Heart Rhytbm 2011; 8: 1308-39.
11. Giudicessi JR, Kullo IJ, Ackerman MJ. Precision cardiovascular medicine: State of genetic testing. Mayo Clin Proc 2017; 92: 642-62.
12. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2015; 36: 2793-2867.
13. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015; 132: 2167-92.

CAPITOLUL

4

Ecocardiografia

Definiţie	**79**
Modalităţi ecografice standard	80
Ecocardiografia în mod M	80
Ecocardiografia bi-dimensională (2D)	80
Ecocardiografia Doppler	81
Indicaţii clinice ale ecocardiografiei	**85**
Ecocardiografia transtoracică standard	**86**
Tehnici ecocardiografice speciale	87
Ecocardiografia prin Tissue Doppler Imaging.	87
Ecocardiografia prin 2D Speckle Tracking	87
Ecocardiografia tridimensională	88
Ecocardiografia de stres	90
Ecocardiografia transesofagiană	93
Ecocardiografia de contrast	95
Bibliografie	**96**

DEFINIŢIE

Ecocardiografia este cea mai folosită investigaţie imagistică în cardiologie, cu scopul de a analiza structura şi funcţia cordului şi vaselor mari [1]. Investigaţia ecocardiografică poate orienta rapid diagnosticul, managementul imediat şi tratamentul pacientului. În plus, ecocardiografia poate analiza răspunsul la terapie şi poate estima prognosticul pacientului [1].

Ecocardiografia prezintă multiple **avantaje:**

I. Este uşor şi rapid de efectuat, chiar la patul pacientului sau în sălile de intervenţii invazive;

2. Furnizează cu acurateţe date despre dimensiunile şi funcţia cordului şi valvelor cardiace;

3. Este lipsită de riscuri şi poate fi efectuată în mod repetat, inclusiv la copii sau gravide;

4. Are costuri reduse comparativ cu alte metode imagistice, precum tomografia computerizată (TC) şi rezonanţa magnetică cardiacă (RM).

Dezavantajele principale ale ecocardiografiei constau în[2]:

1. Variabilitatea achiziţiei şi măsurătorilor, care sunt dependente de operator (variabilitate „inter-observator„);

2. Existenţa unei proporţii de pacienţi cu imagini ecografice dificile (ex: supraponderali, mari fumători, pacienţi cu emfizem sau ventilaţi mecanic), la care diagnosticul ecografic este dificil;

Aceste dezavantaje pot fi ameliorate prin unele **măsuri:**

1. Pregătirea adecvată a operatorilor într-un mediu dedicat educaţiei şi formării în ecocardiografie (laboratoare de ecocardiografie cu personal instruit3);

2. Îmbunătăţirea permanentă a tehnologiei disponibile şi dotarea adecvată a laboratorului de ecocardiografie cu aparate performante, care să ofere imagini de calitate[4];

3. Standardizarea examinărilor ecocardiografice, prin utilizarea ghidurilor de ecocardiografie publicate de societăţile internaţionale de imagistică[5];

4. Acces la tehnici imagistice alternative, precum TC sau RM cardiac, cu scopul de a verifica rezultatele ecocardiografice.

MODALITĂTI ECOGRAFICE STANDARD'

Principalele modalităţi ecografice standard utilizate în prezent sunt:

1) Ecocardiografia în mod M;
2) Ecocardiografia bi-dimensională (2D);
3) Ecocardiografia Doppler.

ECOCARDIOGRAFIA ÎN MOD M

Ecografia în mod M reprezintă imaginea determinată de un singur fascicul de ultrasunete ce trece prin structurile cardiace şi permite reprezentarea grafică a mişcării acestora în timpul ciclului cardiac (Figura 1). Modalitatea este unidimensională şi afişează pe verticală „adâncimea" la care se găsesc structurile cardiace traversate de ultrasunete, iar pe orizontală timpul (Figura 1).

În prezent, principala utilizare a ecografiei mod M este de a efectua unele măsurători liniare şi precise ale dimensiunilor cardiace[2]. Folosirea concomitentă a traseului electrocardiografic este esenţială pentru a aprecia corect momentul din timpul ciclului cardiac când se efectuează măsurătorile (Figura 1).

Avantajul major al ecocardiografiei mod M este rezoluţia temporală înaltă. **Dezavantajul major** al ecocardiografiei mod M este rezoluţia spaţială joasă, care face dificilă alinierea fasciculului care traversează structurile şi aprecierea relaţiilor dintre structuri. În prezent, examinarea în modul M se face ghidată de imaginea bi-dimensională (2D), facilitând astfel înţelegerea şi analiza imaginilor obţinute. Cu toate acestea, alinierea cursorului perpendicular pe VS este uneori dificilă folosind doar mişcările transductorului şi modificarea poziţiei pacientului. Ca atare, introducerea examenului „mod M anatomic" a permis orientarea cursorului în orice unghi, indiferent de condiţiile anatomice ale pacientului examinat, obţinându-se mai uşor măsurători standardizate[6].

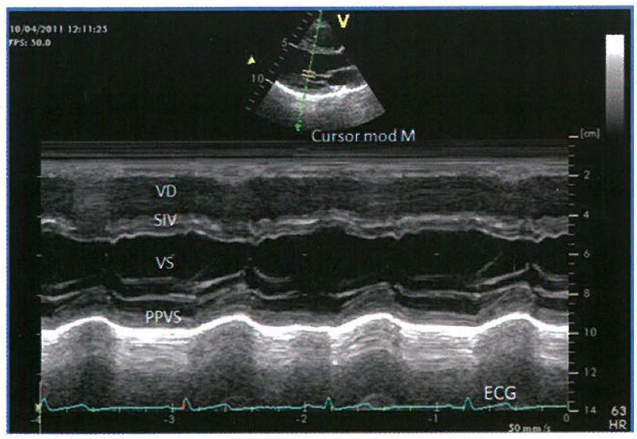


Figura 1. - Ecocard10grafie în mod **M.** Imaginea evidenţiază un cursor de mod M (de culoare verde) care traversează cordul perpendicular pe axul lung al VS, pentru obţinerea măsurătorilor corecte. Se măsoară grosimea septului interventricular (SIV), dimensiunea ventriculului stâng (VS) şi grosimea peretelui posterior (PPVS), atât în diastolă cât şi în sistolă, cu ajutorul ECG-ului ataşat imaginii ecografice (în verde). Cursorul traversează şi ventriculul drept (VD), aflat imediat sub cutia toracică.

ECOCARDIOGRAFIA BI-DIMENSIONALĂ (2D)

Ecocardiografia 2D permite vizualizarea structurilor cardiace în timp real, furnizând o multitudine de informaţii utile în majoritatea

TABELUL I. **Elemente care pot fi analizate prin ecocardiografie**

1. Dimensiunile si forma cavităţilor cardiace
2. Funcţia ventriculară
3. Structura valvelor şi mobilitatea lor
4. Existenţa lichidului pericardic
5. Prezenţa de malformaţii cardiace congenitale
6. Prezenta maselor intra-cardiace (ex: trombi, tumori, vegetaţii)

patologiilor cardiace (Tabelul 1). Ecocardiografia 2D permite aprecierea corectă a structurilor cardiace, a mişcării lor şi a relaţiilor dintre aceste structuri (Figura 2). Ecocardiografia 2D oferă imagini derivate din secţiuni ale cordului, efectuate la diferite niveluri. Combinând locurile de abord cu secţiunile standardizate în funcţie de repere anatomice, se obţin aşa numitele „ferestre ecocardiografice". Cele mai utilizate sunt fereastra parasternală (ax lung şi ax scurt), apicală (2, 3, 4 camere), subcostală şi suprasternală. Măsurătorile structurilor cardiace se efectuează în aceste ferestre ecografice standardizate, sunt reglementate prin ghiduri specifice şi raportate la valorile normale, cu scopul de a oferi date reproductibile între observatori şi la evaluări succesive în timp[5].

- localizarea şi evaluarea şunturilor intracardiace.

TABELUL 2. **Comparaţie între ecocardiografia bidimensională şi ecocardiografia Doppler, în funcţie de principii teoretice, informaţii utilizate şi aplicaţii clinice[6]**

	Ecocardiografia bidimensională	Ecocardiografia Doppler
Ţinta	Ţesut cardiac	Sânge
Scopul diagnosticului	Anatomia cordului	Fiziologia cordului
Tipul informaţiei	Structurală	Funcţională
Alinierea optimă între fascicul şi ţintă	Perpendiculară	Paralelă

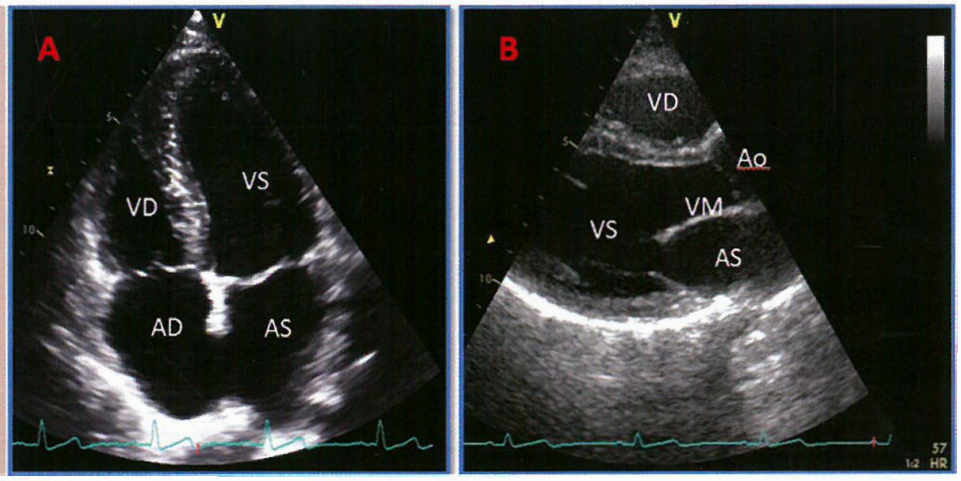


Figura 2. - Ecocardiografie bi-dimensionala (2D). Fereastra apical 4 camere, în care sunt vizualizate cavităţile cardiace: ventriculul stâng (VS), ventriculul drept (VD), atriul stâng (AS) şi atriul drept (AD). În plus, se vizualizează valva mitrală şi valva tricuspidă. Fereastra parasternal ax lung, în care se evidenţiază o secţiune prin VS, AS, valva aortică (Ao) şi valva mitrală (VM).

ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER

Ecografia Doppler are la bază efectul Doppler, în care frecvenţa unei unde percepută de un observator se modifică dacă observatorul se mişcă faţă de sursa undei, sau invers. Introducerea tehnicilor **Doppler** a făcut posibilă evaluarea funcţiei cardiace (Tabelul 2). Metoda este complementară ecografiei 2D şi permite măsurarea vitezei de curgere a sângelui, esenţială în:

- evaluarea funcţiei sistolice şi diastolice ventriculare;
- evaluarea severităţii valvulopatiilor;

Cea mai importantă regulă în ecografia Doppler este regula alinierii: pentru măsurarea cu acurateţe a vitezei de curgere a sângelui/vitezei de mişcare a miocardului, direcţia fasciculului de ultrasunete trebuie să fie paralelă cu direcţia fluxului sangvin/mişcării miocardului.

Există mai multe modalităţi Doppler: Doppler spectral, Doppler color şi Doppler tisular (miocardic)6.

Ecografia Doppler spectral produce o reprezentare grafică a relaţiei dintre velocitatea sângelui (sau mişcării miocardului) şi timp,

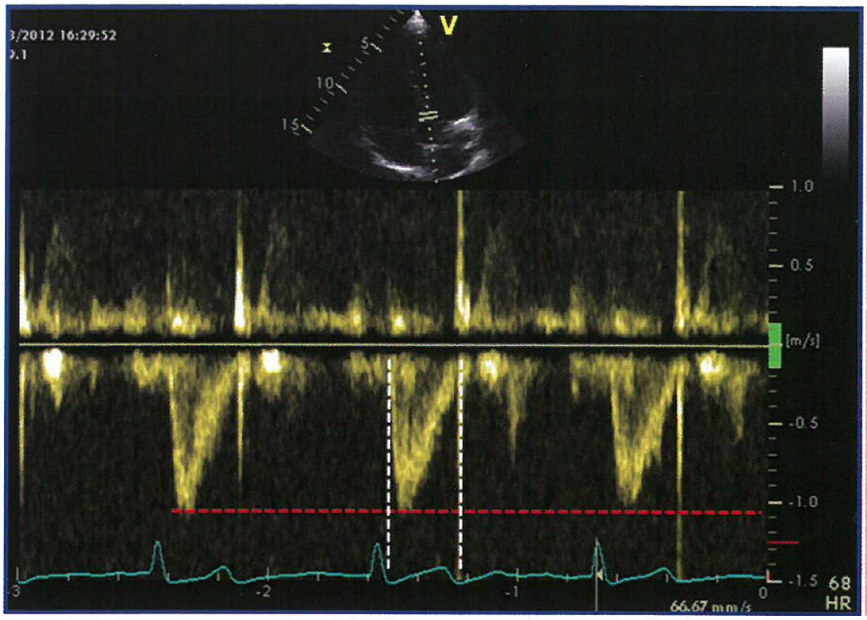


Figura 3. - Ecografie Doppler care evidenţiază o anvelopă rezultată din velocităţile sângelui ce traversează valva aortică. Anvelopa este sub linia de zero, deoarece sângele se depărtează de transductor, către aortă. Se pot măsura viteza maximă a jetului (linia roşie), se poate măsura timpul ejecţiei în aortă (între liniile albe) şi se poate aprecia intensitatea semnalului (apreciere calitativă a densităţii jetului).

numită spectrogramă. Velocităţile care se apropie de transductorul ce înregistrează mişcarea sângelui sunt considerate pozitive şi realizează „anvelope Doppler" reprezentate deasupra liniei de zero. Velocităţile care se îndepartează de transductor sunt considerate negative şi realizează „anvelope Doppler" reprezentate sub linia de zero. Anvelopa de Doppler spectral oferă informaţii legate de: velocitatea maximă şi medie (cantitativ); timp (cantitativ); şi intensitatea semnalului spectral (calitativ) (Figura 3).

a) **Doppler-ul pulsat (PW)** constă în emisia succesivă de „pulsuri" scurte şi repetitive de ultrasunete, şi măsoară diferenţa dintre frecvenţa undei receptate şi a celei transmise. Doppler-ul PW permite măsurarea velocităţii sângelui la nivelul unei mici arii interogate („eşantion de volum"). Doppler-ul PW măsoară

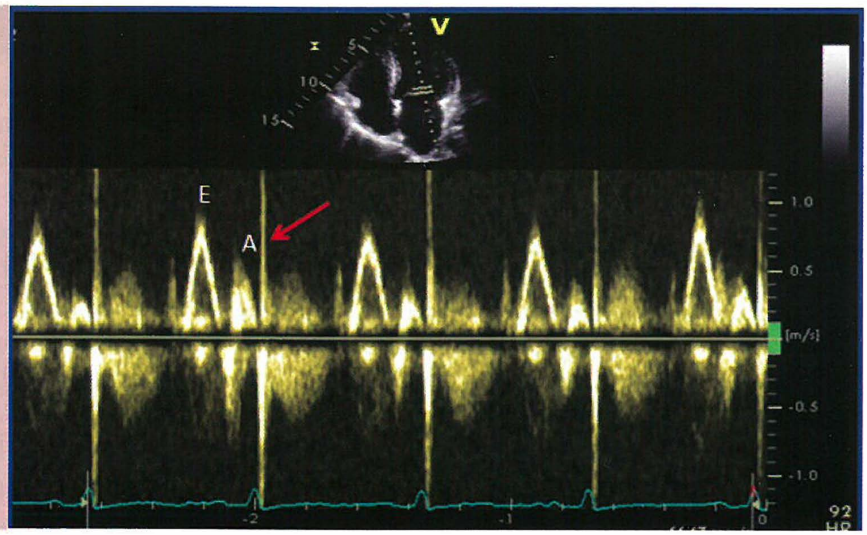


Figura 4. - Ecocardiografie prin Doppler pulsat (PW), care evidenţiază velocitatea fluxului sangvin prin valva mitrală deschisă, în timpul diastole ventriculare. Anvelopa de deasupra liniei de zero evidenţiază cele două faze ale umplerii diastolice ventriculare (unda E - umplerea precoce, datorită relaxării ventriculului stâng şi unda A - umplerea tardivă, datorită contracţiei striului stâng). Relaţia dintre cele două unde furnizează informaţii despre funcţia diastolică a VS. Săgeata roşie indică click-ul de închidere al valvei mitrale.

doar velocităţi aflate în limite fiziologice, până la 2 m/sec, dar permite localizarea precisă a velocităţii măsurate (de exemplu, viteza sângelui de la nivelul deschiderii valvei mitrale sau din tractul de ejecţie al VS) (Figura 4).

secinţă, este util în măsurarea velocităţii sângelui care trece prin valve patologice (stenotice sau regurgitante) şi ajută la cuantificarea severităţii valvulopatiei (Figura 5).

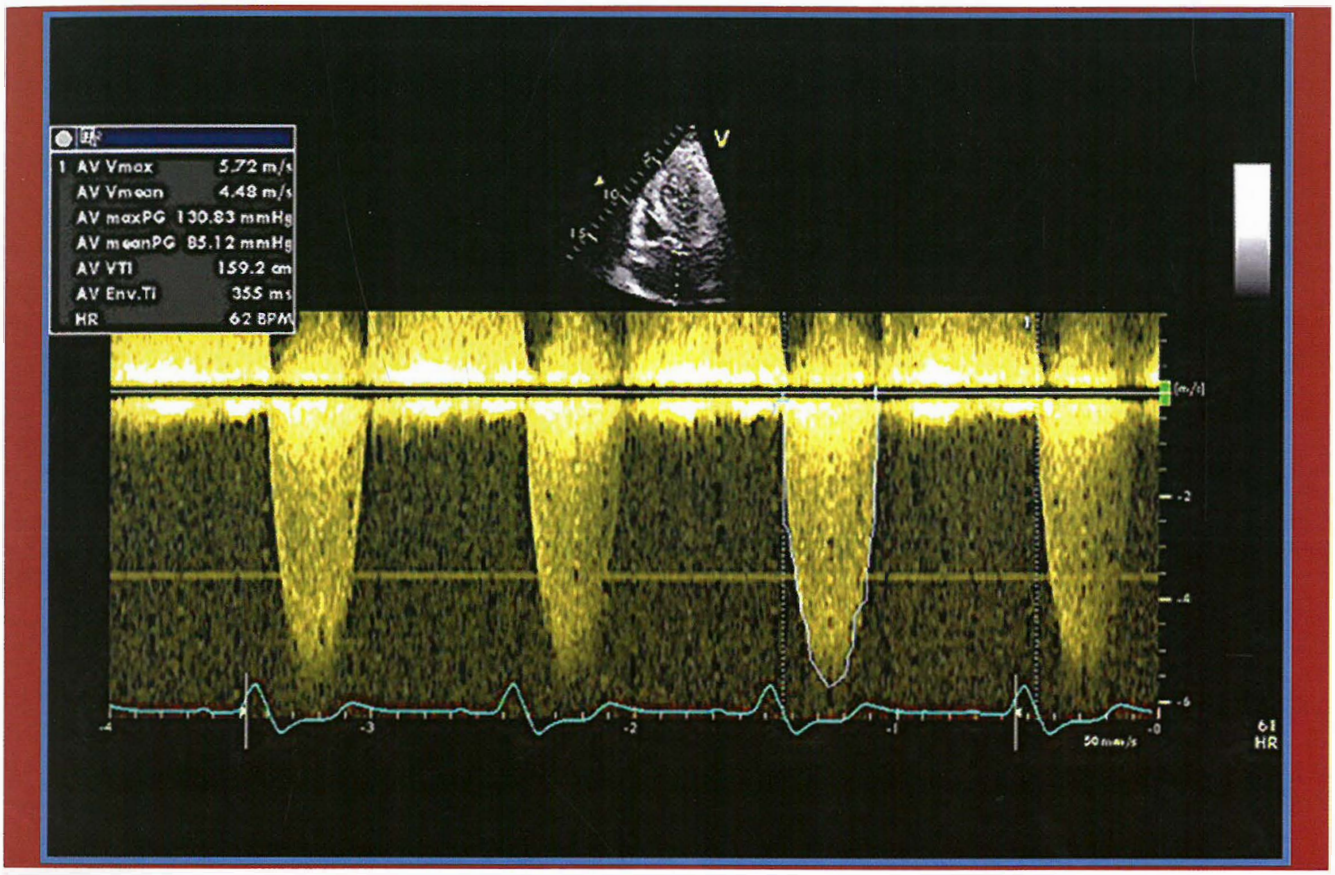


Figura 5. - Ecocardiografie prin Doppler continuu (CW) la un pacient cu stenoză aortică strânsă, care evidenţiază velocitatea fluxului sangvin prin valva aortică degenerată, în timpul ejecţiei ventriculare. Anvelopa este sub linia de zero, deoarece sângele se depărtează de transductor. Anvelopa are velocitate maximă crescută, peste 4 m/secundă, este densă şi bine definită, denotând o stenoză aortică severă. Pe această anvelopă se măsoară viteza maximă a jetului, gradientul maxim şi mediu dintre ventricul şi aorta în timpul ejecţiei sângelui.

Doppler-ul continuu (CW) constă în emisia şi recepţia continuă a ultrasunetelor, fără aşteptarea întoarcerii semnalului emis. Doppler-ul CW nu poate aprecia localizarea exactă a sectorului eşantionat, ci afişează toate velocităţile întâlnite pe direcţia de propagare a ultrasunetelor. Doppler-ul CW este util pentru a măsura velocităţile cele mai mari prezente de-a lungul unei 'linii de interogare. În con-

Ecografia Doppler color estimează velocităţile medii dintr-un sector 2D şi afişează o imagine codată color care este suprapusă peste imaginea bidimensională sau înregistrarea în mod M. Fluxul sangvin este reprezentat, prin convenţie, în funcţie de direcţia sa de curgere: roşu semnifică apropierea sângelui de transductor, albastru semnifică depărtarea sângelui de transductor (memotehnic - BART: Blue = Away; Red = Towards).

TABELUL 3. **Comparaţie între Doppler pulsat şi Doppler continuu**

	Doppler pulsat (PW)	Doppler continuu (CW)
Velocităţi sangvine măsurate	Doar în zona de interes (în regiunea eşantionului)	Pe toată direcţia fasciculului de ultrasunete
Rezoluţie spaţială	DA	NU
Amplitudinea maximă a velocităţilor măsurabile	Joasă (de obicei <2 m/s)	Înaltă (până la 9 m/s)
Fluxuri vizate	Fluxurile cu velocitate joasă din localizări precise.	Fluxurile cu velocitate mare (ex: prin valve/defecte restrictive).

În mod normal, sângele care curge prin valve are flux laminar, cu viteze relativ constante. Ca atare, el va fi codat în roşu sau albastru, în funcţie de direcţia de curgere, şi poate fi analizat în fiecare moment al ciclului cardiac. În cazul în care o valvă este stenozată sau regurgitantă, viteza sângelui transvalvular creşte şi fluxul sangvin devine turbulent. Ca atare, particulele sangvine, cu velocităţi diferite, sunt codate în multiple culori, cu aspect mozaicat. În acest mod sunt adesea localizate jeturile de regurgitare şi şunturile intra-cardiace (Figura 6, Tabelul 3).

Ecografia Doppler tisular (TDI) permite măsurarea vitezelor mişcării ţesutului miocardic în timpul unui ciclu cardiac (Figura 7). Tehnica foloseşte două metode Doppler principale, TDI pulsat şi TDI color, care sunt şi ele dependente de unghiul de interogare (Tabelul 4). Principala

TABELUL 4. **Comparaţie între Doppler sangvin şi Doppler tisular[6]**

	Doppler sangvin	Doppler tisular
Ţinta	Flux sangvin	Miocard
Velocităţile înregistrate	Înalte - până la 150 *emis* în circulaţia arterială normală, mult mai mari în patologie (până la 900 cm/sec)	Joase - până la 20 emis
Amplitudinea semnalului	Joasă - dată de hematii	Înaltă - dată de miocard
Tipuri	Doppler PW, Doppler CW, Doppler color	TDI Doppler PW, TDI Doppler color

aplicaţie actuală a ecografiei TDI este în evaluarea funcţiei diastolice şi a presiunilor de umplere VS.

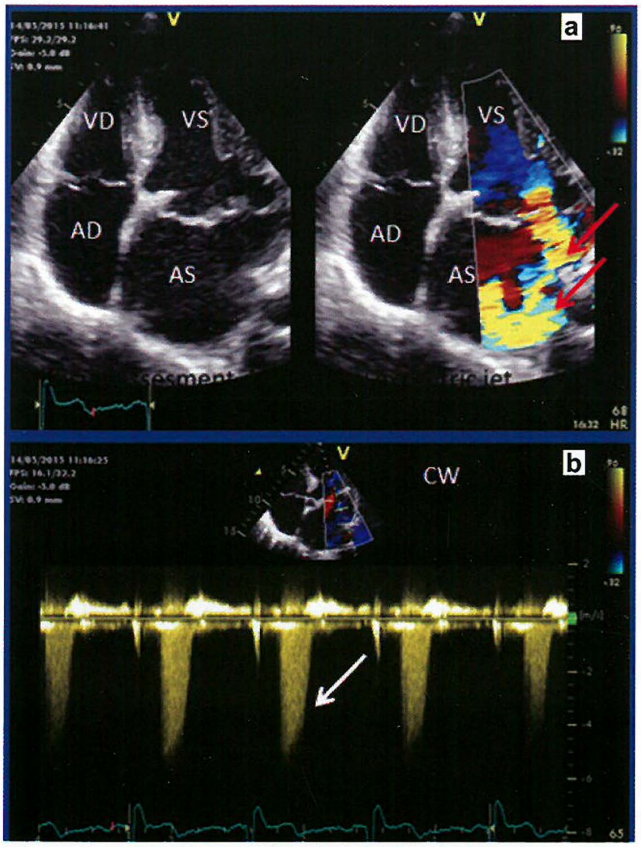


Figura 6. - Ecocardiografie prin Doppler color, care evidenţiază jet de insuficienţă mitrală la un pacient cu boală Barlow. *Săgeţi A.* Fereastra apical 4-camere 2D (stânga) şi Doppler color (dreapta), care evidenţiază jetul de insuficienţă mitrală (săgeţi roşii), excentric, pe peretele lateral al atriului stâng (AS). *Săgeată albă B.* Anvelopa de Doppler continuu (CW) a jetului de insuficienţă mitrală (săgeata albă), care evidenţiază velocităţi crescute şi concentrarea regurgitării în tele-sistola, tipică insuficienţelor mitrale prin prolaps de valvă mitrală. *AD,* atriu drept; *VD,* ventricul drept; *VS,* ventricul stâng.

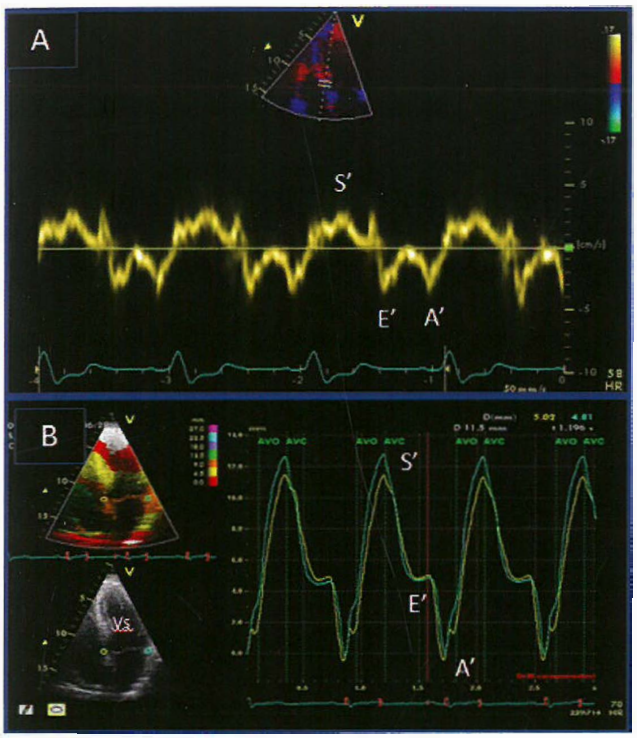


Figura 7. - Ecocardiografie prin Tissue Doppler pentru analiza funcţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng (VS). TDI pulsat (imaginea A) şi TDI Color (imaginea B), care evidenţiază o fereastră apical 4-camere cu Tissue Doppler activat, prin care sunt măsurate vitezele septului interventricular la nivel bazal (unda S' - velocitate sistolică, în timpul contracţiei ventriculare; undele E' şi A' - velocităţi diastolice, în timpul relaxării ventriculare precoce şi tardive).

INDICATU CLINICE ALE EC0-CARDIOGRAFIEI

Ecocardiografia are multiple *avantaje,* fiind o metodă imagistică rapidă, neinvazivă şi ieftină, prin comparaţie cu TC şi RM cardiacă. Ecocardiografia este recomandată în scop de:

- diagnostic;
- evaluare a severităţii bolii cardiace;
- monitorizare a bolii;
- ghidare a manevrelor invazive şi chirurgicale cardiace.

TABEL UL 5. **Indicaţii principale ale ecocardiografiei** (Soc. Britanică de Ecografie)

Sufluri cardiace	Decelabile clinic
Stenoze şi insuficienţe valvulare	Valvulopatii cunoscute, pentru monitorizare
Proteze valvulare	Monitorizare funcţie şi complicaţii
Endocardita infecţioasă	Diagnostic şi monitorizare
Boala cardiacă ischemică sau suspectă	Diagnostic şi monitorizare
Cardiomiopatii	Diagnostic, evaluare funcţie cardiacă
Boli pericardice	Diagnostic şi evaluare severitate
Aritmii, palpitaţii sau sincopă	Screening pentru cauze cardiace
Formaţiuni intra-cardiace	Tumori, trombi, vegetaţii, emboli
Evenimente embolice pentru care se suspicionează o sursă cardiacă	Ex: accident vascular, infarcte splenice sau renale, ischemii acute de membre periferice la pacienţii cu fibrilatie atrială.
Boli pulmonare cu suspiciune de hipertensiune pulmonară (HTP)	Cuantificarea şi monitorizarea presiunii in artera pulmonară (PAP)
înainte de conversia electrică a fibrilaţiei atriale	Screening pentru tromboza auricul stâng
Evaluarea hipertensiunii arteriale	Mai ales HTA severă
Suspiciune de disecţie de aortă	Diagnostic şi evaluare complicaţii
Pacienţii cu şoc	Screening pentru cauze cardiace de şoc
înainte de intervenţii invazive sau chirurgie cardiacă	Evaluare şi monitorizare perioperatorie
Alte indicaţii - situaţii speciale, multi-disciplinare.	

Totuşi, există o tendinţă spre utilizarea excesivă a metodei, determinată mai ales de o cunoaştere limitată a indicaţiilor sale. În acest sens au fost elaborate ghiduri care să regle-

menteze indicaţiile metodei, cu scopul de a limita costurile suplimentare legate de utilizarea nejustificată a ecocardiografiei.

Societatea Britanică de Ecocardiografie a formulat o listă de indicaţii ale ecocardiografiei. Un sumar al acestor indicaţii este prezentat în Tabelul 5.

ECOCARDIOGRAFIA 2D TRANSTORACICĂ STANDARD

Ecocardiografia transtoracică 2D oferă imagini tomografice, bidimensionale ale structurilor cardiace şi fluxului sangvin, obţinute de la nivelul peretelui toracic al pacienţilor.

Ecocardiografia transtoracică are **avantajul** de a fi o metodă neinvazivă, rapidă şi posibil de efectuat în diverse circumstanţe (ex: la patul pacientului, în sala de operaţie, în sălile de electrofiziologie sau angiografie, în camera de gardă etc).

Ecocardiografia transtoracică are **dezavantajul** de a oferi uneori imagini de calitate scăzută, în special la pacienţii supraponderali, fumători, emfizematoşi sau ventilati mecanic. În aceste cazuri sunt necesare alte metode imagistice precum TC sau RM cardiacă, sau ecografia transesofagiană.

Imaginile ecografice 2D sunt obţinute datorită diferitelor planuri de secţiune prin care trece fasciculul de ultra-sunete (transductor) plasat la nivelul cutiei toracice. Ecocardiografia transtoracică evaluează în principal *3 planuri ortogonale*[7]:

Axul lung - plan ce traversează cordul de la apex la bază, trecând prin valva mitrală şi rădăcina aortei;

Axul scurt - care secţionează cordul în planuri transversale, la diverse niveluri (baza cordului, medio-ventricular şi apex);

Planul „apical 4 camere", perpendicular pe axul lung şi pe axul scurt - care secţionează cordul prin toate cele 4 cavităţi cardiace (ventricul stâng şi drept, atriu stâng şi drept), trecând prin valva mitrală şi tricuspidă.

Pentru evaluarea completă a unei structuri cardiace de interes este necesară evaluarea integrată din mai multe planuri de secţiune. Fiecare imagine standardizată de ecocardiografie 2D se numeşte *„fereastră ecografică".* Fiecare fereastră ecografică este definită de fereastra acustică din care este obţinută (determinată de poziţia transductorului) şi de planul de secţiune utilizat (Tabelul 6)[7].

TABELUL 6. **Ferestre ecocardiografice standard**

Fereaslra ecografică	Plan de secţiune	Structuri evidenţiate
Parasternal	Ax lung Ax scurt la nivel de mari vase Ax scurt la nivel de muşchi papi-!ari	VS, AS, VM, VAo VAo, AP, tractul de ieşire VD, STA VS ax scurt la nivel de mm. papilari
Apical	4 camere 2 camere 3 camere 5 camere	AS, VS şi VM; AD, VD si VT. AS, VS şi VM AS, VS, VM şi VAo 4 camere cu VAo
Subcostal	4 camere Ax scurt la nivel de mari vase Ax lung pentru vena cavă inferioară	AS, VS şi VM; AD, VD şi VT VAo, AP, tractul de ieşire VD, SIA VCI la vărsarea în AD
Suprasternal	Secţiune de arc aortic	Arcul aortic

Ecocardiografia transtoracică standard are multiple indicaţii în practica clinică de rutină a unui departament de cardiologie. Cele mai importante sunt[2]:

- *Evaluarea dimensiunii cavităţilor cardiace.*
- *Evaluarea funcţiei sistolice globale şi regionale a VS.*
- *Evaluarea funcţiei diastolice a VS.*
- *Evaluarea valvulopatiilor.*
- *Evaluarea protezelor valvulare.*
- *Endocardita infecţioasă.*
- *Cardiomiopatiile.*
- *Hipertensiunea pulmonară şi funcţia VD.*
- *Bolile pericardului.*
- *Bolile aortei.*
- *Bolile cardiace congenitale.*

TEHNICI ECOCARDIOGRAFICE SPECIALE

În ultima decadă au fost dezvoltate metode ecocardiografice avansate, capabile să vizualizeze structurile cardiace în detaliu şi să cuantifice funcţia miocardică intrinsecă. Aceste metode sunt:

ECOCARDIOGRAFIA 2D PRIN TISSUE DOPPLER IMAGING (TOI)

Ecocardiografia TDI este o metodă ecografică care oferă informaţii cantitative despre vitezele de mişcare ale ţesutului miocardic[&] (Figura 7) şi se prezintă sub două forme: TDI pulsat şi TDI color.

TDI pulsat, folosind un eşantion de volum de Doppler PW plasat la un anumit nivel al miocardului (de exemplu, inelul mitral medial sau lateral), măsoară vitezele de mişcare a miocardului la un anumit nivel şi oferă o spectogramă a acestora. În acest mod, pot fi măsurate vitezele de mişcare în plan longitudinal - unda sistolică S' şi undele diastolice e' şi a' (Figura 7, A).

TDI color. Imaginea de Tissue Doppler Color evidenţiază mişcarea miocardului în toată secţiunea înregistrată. Prin TDI color, un semnal Doppler este colectat de la fiecare nivel al pereţilor miocardici, care sunt codaţi color în roşu şi albastru, în funcţie de mişcarea lor înspre şi dinspre transductor (Figura 7, B). Velocităţile pot fi măsurate prin softuri dedicate pentru post-procesare, la orice nivel al pereţilor cardiaci, plasând o regiune de interes la nivelul segmentelor de analizat.

Ecocardiografia TDI oferă date importante despre contracţia şi relaxarea pereţilor miocardici, cel mai adesea în plan longitudinal, fiind o metodă complementară de analiză a funcţiei sistolice şi diastolice a VS. Prin ecografie TDI pot fi măsurate deformarea miocardică şi rata deformării miocardice (definite mai jos, în secţiunea *Ecocardiografia 2D prin Speckle Tracking).* Principala limitare a ecografiei prin TDI este dependenţa de unghi a vitezelor măsurate, limitare depăşită de ecocardiografia prin speckle tracking[8].

ECOCARDIOGRAFIA 2D PRIN SPECKLE TRACKING (2D STE)

Ecografia prin speckle tracking este o metodă care analizează imagini în scala de gri (2D sau 3D) urmărind reflecţiile care apar natural la interfaţa ultrasunetelor cu miocardul, numite „speckles" (markeri acustici naturali). Fiecare regiune de miocard are un profil „speckle" individual (ca o „amprentă tisulară"), care poate fi urmărit cadru cu cadru în timpul ciclului cardiac, şi a cărui mişcare şi deformare pot fi analizate prin softuri specifice[9].

Deformarea miocardică, numită *strain,* şi rata deformării miocardice, numită *strain rate,* sunt măsurători ale modificării formei miocardului în timpul ciclului cardiac[8]. Deformarea derivă din scurtarea şi alungirea fibrelor miocardice.

Principalele componente ale deformării miocardice a VS sunt exprimate prin deformarea longitudinală (scurtare a fibrelor în sens longitudinal), deformarea radială (îngroşare în sens radial) şi mişcarea de „twist" a VS (răsucire în jurul axului său).

Deformarea se calculează după formula: (Lungime finală - Lungime iniţială)/Lungime iniţială * 100, şi este exprimată în procente (%). Conform acestei formule, deformarea longitudinală şi cea circumferenţială vor avea în mod normal valori negative (reprezentând scurtarea fibrelor miocardice, în care lungimea finală este mai mică decât cea iniţială). În sens opus, deformarea radială va avea în mod normal valori pozitive, reprezentând îngroşarea miocardului, deci o lungime finală a fibrelor mai mare decât cea iniţială (Figura 8).

Rata deformării miocardice *(strain rate)* reprezintă deformarea/timp. Valoarea ratei deformării este cu atât mai mare cu cât deformarea se produce în timp mai scurt. Rata deformării

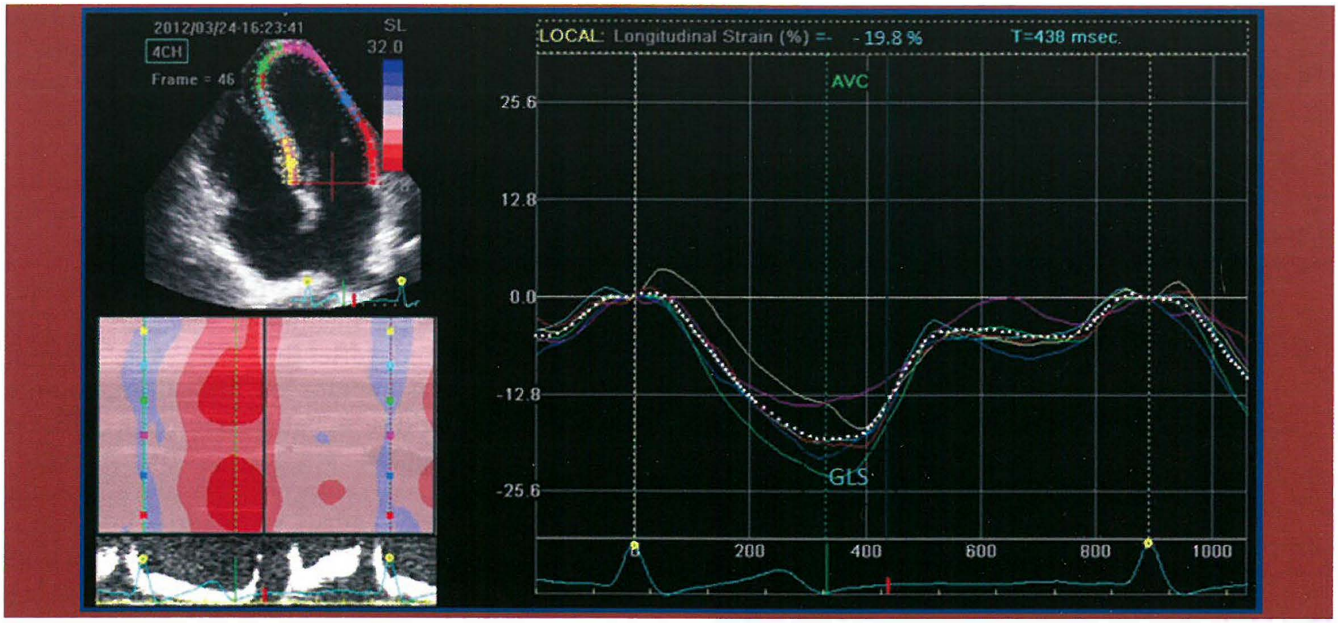


Figura 8. - Curbe de deformare miocardică (strain) pe segmente şi global-longitudinală a ventriculului stâng (VS) la un individ normal. Se observă deformarea miocardică maximă negativă (numit standard GLS, global longitudinal strain) din timpul sistolei cardiace.

miocardice are acelaşi semn cu deformarea miocardică (negativ pentru rata deformării longitudinale şi circumferenţiale, pozitiv pentru rata deformării radiale).

Dintre toţi parametrii de deformare miocardică, deformarea globală longitudinală (strainul longitudinal global, GLS) este cel mai robust parametru, cu valoare prognostică în multiple afecţiuni cardiace şi non-cardiace, ca atare cu cele mai multe aplicaţii clinice[8], 9. Multiple studii au demonstrat că deformarea este afectată încă din fazele incipiente, subclinice, ale diverselor afecţiuni, înainte de scăderea FEVS şi apariţia fenomenelor de insuficienţă cardiacă.

Analiza deformării miocardice este folosită mai ales în: patologii cu hipertrofie VS (ex: CMH, HTA), miocardite, valvulopatii severe asimptomatice (ex: stenoza aortică severă), diabet, monitorizarea funcţiei cardiace la pacienţii cu diverse tratamente oncologice, boli endocrine, şi are valoare prognostică dovedită în multe dintre aceste patologii[10].

ECOCARDIOGRAFIA TRIDIMENSIONALĂ

Apariţia ecocardiografiei tridimensionale (3D) a avut un impact important asupra calităţii informaţiilor ecografice, prin îmbunătăţirea cunoaşterii formei, dimensiunilor şi funcţiei structurilor cardiace. Ecocardiografia 3D este singura tehnică bazată pe achiziţie de volume în timp real, comparativ cu imaginile tomografice oferite de ecocardiografia 2D, TC sau RM cardiac, unde imaginile 3D sunt obţinute prin reconstrucţia ulterioară a planurilor de secţiune înregistrate. În prezent, există două metode principale de achiziţie[11]:

- *achiziţia de tip „real-time"* sau „Live 3D", în care un volum cardiac este obţinut dintr-un singur ciclu cardiac;
- *achiziţia de tip „multi-beat"*, în care un volum cardiac este obţinut din mai multe subvolume înregistrate în timpul mai multor cicluri cardiac şi alipite.

Achiziţia de tip „real-time" are *avantajul* de a fi rapidă, analizabilă în timp real, şi

dezavantajul de a avea rezoluţie temporală şi spaţială joasă, ca atare este recomandată pentru structuri cardiace de dimensiuni mlcÍ. Achiziţia de tip „multi-beat" este consumatoare de timp, necesită un ritm cardiac regulat şi cooperarea pacientului (apnee de câteva secunde), dar are rezoluţie temporală şi spaţială mai mare, ca atare este recomandată pentru analiza structurilor cardiace cu dimensiuni mari şi a volumelor cavităţilor cardiace, la pacienţi cu ritm regulat şi posibilitate de a-şi opri respiraţia pentru un scurt timpii, 12_

Ecografia 3D are anumite *avantaje* (Tabelul 7), comparativ cu ecografia 2D[11]: a) oferă imagini de calitate a structurilor cardiace, din orice perspectivă, foarte utile pentru diagnostic; b) este o metodă rapidă ce oferă date obţinute în timp real despre dimensiunea şi funcţia cavităţilor cardiace; c) oferă posibili-

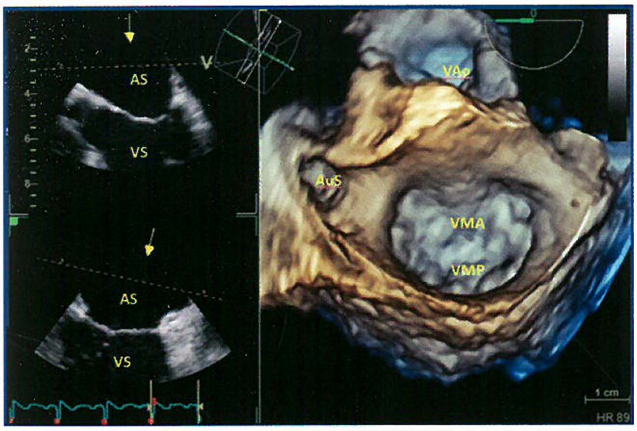


Figura 9. - Imagine de ecocardiografie tri-dimensională transesofagiană. Valva mitrală (VM) este vizualizată "en-face" dinspre atriul stâng (AS), la ora 12 - foiţa anterioară (VMA) şi la ora 18.00- foiţa posterioară (VMP). La ora 10 se vizualizează auriculul stâng (AuS) şi la ora 12 în partea superioară a imaginii este valva aortică (Vao).

tatea de a vedea valvele „en face", furnizând date suplimentare despre morfologia şi funcţia lor şi ajutând la stabilirea etiologiei şi cuantificarea severităţii valvulopatiilor într-o manieră neinvazivă (Figura 9); c) oferă măsurători rapide şi reproductibile prin comparaţie cu ecografia 2D, combinând tehnicile avansate de achiziţie cu softuri dedicate pentru post-procesare.

TABELUL **7. Aplicaţii clinice ale ecocardiografiei 3D. Avantajele ecocardiografiei 3D comparativ cu ecocardiografia 2D**

Aplicaţii clinice ale ecocardiografiei 3D	Avantaje comparativ cu ecocardiografia 2D
1. Cuantificarea volumelor VS şi a FEVS, fără presupuneri geometrice	VS asimetrici sau anevrismali
2. Cuantificarea volumelor VD şi a FEVD	Forma geometrică complexă a VD este pentru prima dată cuantificată în mod real; analiza cu acurateţe ridicată a funcţiei contractile a VD
3. Cuantificarea volumelor AS şi AD	Volumul AS este marker prognostic important în diverse patologii cardiace
4. Analiza malformaţiilor cardiace congenitale	Se poate determina localizarea şunturilor, dimensiunea şi forma lor
5. Analiza morfologiei şi funcţiei valvulare	Vizualizarea valvelor „en face", aşa cum le vede chirurgul când deschide cutia toracică („surgical view"). Se pot localiza jeturile de regurgitare şi cuantifica severitatea lor. Se poate măsura prin planimetrie aria VM stenozate
6. Evaluarea pre-intra- şi post-procedurală a protezelor valvulare	- Sizing de proteze aortice şi mitrale cu acurateţe ridicată - Monitorizarea intra şi post-operatorie în chirurgia de reparaţie sau înlocuire valvulară. - Monitorizarea procedurilor invazive, precum TAVI şi MITRACLIP - Evaluarea complicaţiilor protezelor valvulare: leak-uri peri-protetice, endocardite, trombi protetici
7. Evaluarea maselor intra-cardiace	Vegetaţii valvulare, tumori cardiace, trombi (dimensiuni, formă, structuri de inserţie, mobilitate)

ECOCARDIOGRAFIA DE STRES

Definiţie. Tipuri de agenţi stresori. Ecocardiografia de stres reprezintă o tehnică specială de urmărire ecocardiografică a cordului sub influenţa unui agent stresor. Tipul de stres folosit poate fi *efortul fizic* (realizat fie cu ajutorul unui cicloergometru special care permite înclinarea pacientului, fie utilizând metodele clasice de efort) (Figura 1O), *stresul farmacologic* (prin administrarea unor substanţe cum ar fi dobutamina, dipiridamolul sau adenozina) sau *stimularea electrică* prin intermediul unei sonde de stimulare.

negative, datorită ameliorării rapide a contractilităţii după efort.

Ecocardiografia de stres cu agenţi farmacologici este indicată doar pacienţilor care au contraindicaţie/nu pot efectua efort fizic, sau pacienţilor la care ecocardiografia de efort a fost neconcludentă (ex: imposibilitatea de a atinge prin efort frecvenţa cardiacă ţintă).

Dobutamina reprezintă un agent stresor care acţionează la nivelul receptorilor adrenergici (alfa!, beta 1 si beta2), stimulând miocitele şi crescând consumul miocardic de oxigen. Dipiridamolul şi adenozina reprezintă agenţi stresori vasodilatatori ai arteriolelor coronare,

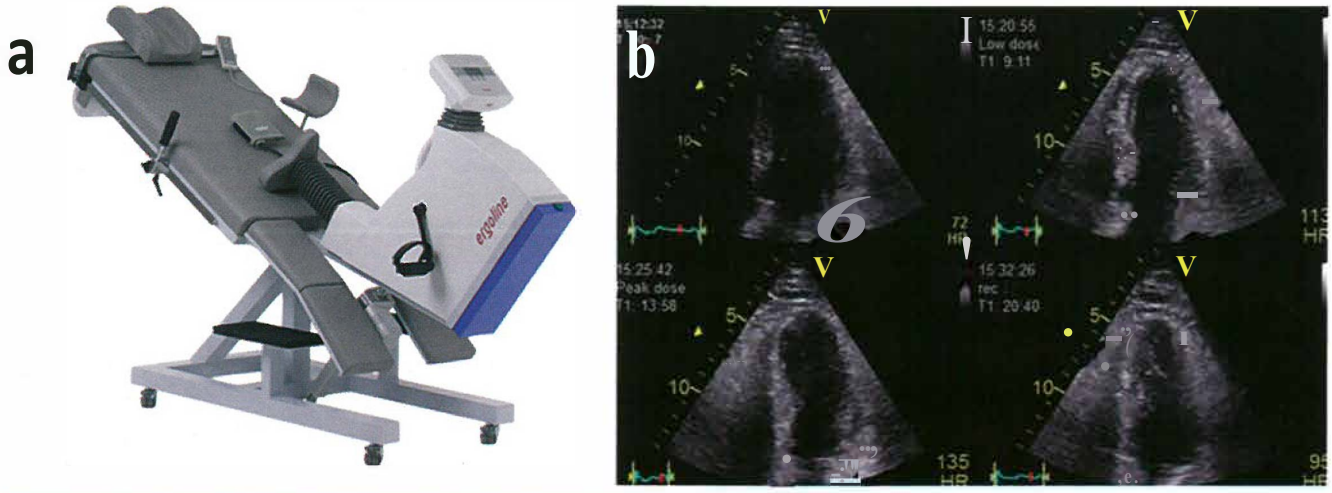


Figura 10. - Cicloergometru special pentru realizarea ecocardiografiei de efort, care permite înclinarea pacientului pentru obţinerea unor imagini corespunzătoare *(a)*. Post procesarea imaginilor achiziţionate în timpul efortului permite vizualizarea simultană a celor patru stadii (repaus, intermediar, maxim de efort şi recuperare) şi sincronă, adaptativ la frecvenţa cardiacă *(b)*.

Protocolul este stabilit pentru fiecare pacient ţinând cont în principal de indicaţiile ecocardiografiei de efort, capacitatea de a face efort fizic şi toleranţa la efort a pacientului.

Efortul fizic este cel mai fiziologic agent stresor, prin urmare este de preferat în cazul în care se poate utiliza. Bicicleta semi-înclinată are avantajul de a putea achiziţiona continuu imaginile în timpul efortului. Utilizarea benzii de alergare permite doar achiziţia la repaus şi imediat post-efort, făcând posibilă apariţia unui număr mai mare de teste fals

care acţionează la nivelul receptorilor adenozinici A2 şi care reduc aportul sanguin din teritoriile afectate. Având în vedere mecanismul de acţiune, substanţele vasodilatatoare sunt contraindicate la pacienţii astmatici sau cu bradiaritmii. Antidotul folosit pentru neutralizarea efectului dobutaminei este beta-blocantul, iar pentru dipiridamol este aminofilina.

În cazul în care se urmăreşte *viabilitatea miocardică* sau *rezerva contractilă,* singurul tip de agent stresor care poate fi folosit este dobutamina. Calcularea rezervei *de flux caro-*

narian este posibilă doar în cazul utilizării substanţelor vasodilatatoare: dipiridamol sau adenozină.

Tehnica metodei. Ecocardiografia de efort urmăreşte secţiunile standard (parasternal ax lung si ax scurt, si apical 4, 2 si 3 camere) în 4 momente importante: 1) în repaus, înaintea începerii efortului sau administrării agentului stresor; 2) la nivel intermediar; 3) la nivel de stres maxim, când se atinge o frecvenţă cardiacă semnificativă clinic; 4) în recuperare. În paralel cu urmărirea ecocardiografică, pacientul este monitorizat clinic prin măsurarea periodică a tensiunii arteriale şi urmărit continuu prin ECG pe 12 canale. Ulterior, achiziţiile sunt analizate prin intermediul unui program special care permite urmărirea simultană a imaginilor din fazele testului.

Criteriile de pozitivitate ale unui test ecocardiografic de stres sunt tulburările de cinetică nou apărute sau agravarea tulburărilor de cinetică preexistente.

Indicaţiile opririi precoce ale unui test ecocardiografic de stres sunt: hipertensiune arterială (valoarea TA sistolică peste 220-240 mmHg, valoare TA diastolică peste 120 mmHg); hipotensiune arterială absolută sau relativă cu scăderea valorii iniţiale cu mai mult de 30 mmHg; prezenţa aritmiilor ventriculare (tahicardie ventriculară, extrasistole ventriculare polimorfe) sau a aritmiilor supraventriculare (tahicardie supraventriculară, fibrilaţie atrială) 13.

Indicaţii clinice. Ecocardiografia de stres are aplicabilitate în boala coronariană ischemică, dar şi în bolile non-ischemice. În boala coronariană ischemică ecocardiografia de stres poate detecta *ischemia inductibilă şi viabilitatea miocardică.*

Ischemia inductibilă poate fi pusă în evidenţă atât prin ecocardiografie de efort, cât şi prin stres farmacologic, prin determinarea modificărilor tranzitorii de cinetică regională. Teritoriile considerate ischemice sunt cele care au contractilitate normală în repaus dar sunt hipo- sau akinetice în condiţiile stresului fizic sau farmacologic (Tabelul 8). Acurateţea diagnosticului prin ecografie de stres poate fi crescută prin folosirea tehnicilor de ecografie specială (Doppler tisular sau analiza deformării miocardice). Sensibilitatea pentru detectarea bolii coronariene este de 80-85% pentru ecografia de efort şi de 79-83% pentru ecografia cu dobutamină. Specificitatea pentru detectarea bolii coronariene este de 80-88% pentru ecografia de efort şi de 82-86% pentru ecografia cu dobutamină. Aceste valori sunt comparabile cu ale celorlalte metode imagistice (SPECT, PET, stres RM) şi net superioare testului de efort ECG.

TABELUL 8. **Răspunsul ecocardiografic la agenţii stresori**

Repaus	Stres	Diagnostic
Normokinetic	Norrnokinetic	Normal
Normokinetic	Hipo/a/diskinetic	Ischemie inductibilă
Akinetic	Hipo/normokinetic	Viabilitate
Diskinetic, akinetic	A/diskinetic	Necroză

Măsurarea ecocardiografică a rezervei de flux coronarian poate creşte sensibilitatea metodei în detectarea bolii cardiace ischemice[14]. Ecocardiografic, *rezerva de flux coronarian* (RFC) se calculează la nivelul arterei descendente anterioare, în treimea medie, făcând raportul dintre viteza diastolică maximă a fluxului coronarian calculată prin Doppler pulsat în condiţii de maximă vasodilataţie (la doza maximă de dipiridamol sau adenozină) şi valoarea acestei viteze în condiţii normale (înaintea injectării agentului stresor). Valoarea RFC considerată normală este de peste 2. Afectarea rezervei de flux coronarian în condiţiile absenţei tulburării de cinetică poate apărea la pacienţii cu afectare microvasculară, cu boală coronariană uşoară-moderată sau cu boală coronariană moderată sub tratament antiischemic. Păstrarea în limite normale a rezervei de flux coronarian în condiţiile apariţiei tulburării de cinetică poate fi prezentă la pacienţii care

nu au afectare a arterei descendente anterioare şi nici afectarea microcirculaţiei. Prin urmare rolul aditiv al *rezervei de flux coronarian* contribuie la stratificarea riscului:

- dintre pacienţii cu prognostic negativ datorită prezenţei tulburărilor de cinetică, îi selectează pe cei cu risc accentuat;
- dintre pacienţii cu prognostic bun datorită absenţei tulburărilor de cinetică, îi selectează pe cei cu risc mai înalt, prin obiectivarea afectării rezervei de flux coronarian.

Evaluarea *viabilităţii miocardice,* adică a prezenţei *miocardului hibernant,* se realizează doar cu ajutorul ecocardiografiei de stres cu dobutamină. Protocolul folosit este unul mai lent şi presupune administrarea unor doze mai mici de dobutamină (sub 20 micrograme/kg/-min). Teritoriile considerate viabile sunt teritoriile care sunt hipokinetice sau akinetice în repaus şi care îşi îmbunătăţesc contracţia la stres. Ecocardiografia cu doze mici de dobutamină este utilă pentru aprecierea rezervei contractile a cordului. Rezerva contractilă este definită drept capacitatea cordului de a-şi îmbunătăţi contractilitatea în condiţii de stres, cu obţinerea unei creşteri a fracţiei de ejecţie a VS cu peste 10% sau a volumului bătaie calculat prin metode Doppler cu peste 20%.

Uneori se folosesc protocoale combinate în care se urmăreşte iniţial prezenţa viabilităţii şi ulterior a ischemiei inductibile. În cazul acestor protocoale poate fi obţinut un răspuns în doi timpi a teritoriului hipokinetic analizat - iniţial creşterea contractilităţii şi ulterior accentuarea tulburării de cinetică la doze mari de dobutamină, indicator atât al prezenţei viabilităţii dar şi al ischemiei inductibile, sugerând un miocard care necesită revascularizare.

Ecocardiografia de efort are atât rol diagnostic şi decizional în practica clinică, cât şi un important rol prognostic şi de stratificare a riscului (Tabelul 9).

Limitele acestei metode sunt legate de faptul că este o tehnică pacient-dependentă (fereastră acustică, capacitatea de a face efort şi tolerabilitatea la efort) precum şi operator-dependentă. Pregătirea cardiologilor pentru a putea efectua ecocardiografie de stres presupune o curbă relativ lungă de învăţare şi un volum

TABELUL 9. **Indicaţiile clinice ale testului ecocardiografic de stres**

1. **Rol diagnostic**

Pacienţi cu probabilitate pretest pentru boală coronariană intermediară-joasă, cu modificări ECG care previn interpretarea adecvată a testului de efort (clasa I) sau drept alternativă preferată testului ECG de efort.

Pacienţi cu probabilitate pretest pentru boală coronariană intermediar-înaltă (65-85%) sau pacienţi fără durere tipică dar cu fracţie de ejecţie sub 50% (clasa I).

Urmărirea pacienţilor post-revascularizare (clasa IIa).

Diagnosticul prezenţei stenozei aortice strânse la pacienţii cu stenoză tip low-flow, low-gradient şi disfuncţie severă de ventricul stâng.

Demascarea simptomatologiei la pacienţii cu leziuni valvulare severe aparent asimptomatici (stenoză aortică strânsă, regurgitare mitrală severă).

Pacienţi cu cardiomiopatie hipertrofică aparent non-obstructivă în repaus.

Diagnosticul insuficienţei cardiace cu fracţie de ejecţie păstrată.

2. **Rol decizional (indicaţia de revascularizare)**

Evaluare localizării ischemiei la pacienţii cu leziuni multiple.

Evaluarea semnificaţiei funcţionale a leziunilor coronariene intermediare (clasa IIa).

3. **Rol prognostic**

Pacienţi cu boală coronariană cunoscută.

4. **Rol în stratificarea riscului**

Preoperator, înaintea unei intervenţii non cardiace cu risc crescut.

5. **Rol predictor**

Evaluarea rezervei contractile la pacienţii cu stenoză aortică strânsă low-flow, low-gradient şi disfuncţie sistolică de ventricul stâng, cu indicaţie de tratament chirurgical.

Evaluarea rezervei contractile la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă şi disfuncţie sistolică VS severă, cu indicaţie pentru terapia de resincronizare.

Urmărirea viabilităţii miocardice în vederea revascularizării (clasa IIb).

de examinări efectuate sub supravegherea unui medic experimentat în ecografie de efort.

ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFAGIANĂ

Definiţie şi avantaje faţă de ecocardiografia transtoracică. Ecografia transesofagiană reprezintă o tehnică avansată de vizualizare a cordului şi vaselor mari cu ajutorul unei sonde speciale care se introduce în esofag şi stomac. Scopul metodei este de a obţine imagini de calitate superioară faţă de ecografia transtoracică (Figura 11), fapt care se realizează prin:

- lipsa interpunerii între cord şi transductor a unor structuri care adesea afectează calitatea imaginii (ex: plămân, ţesut adipos);
- apropierea faţă de structurile examinate permite utilizarea unor sonde cu frecvenţă superioară celor transtoracice, de 5-7 Mhz, care asigură o penetrabilitate suficientă în condiţiile date şi o rezoluţie superioară a imaginii.

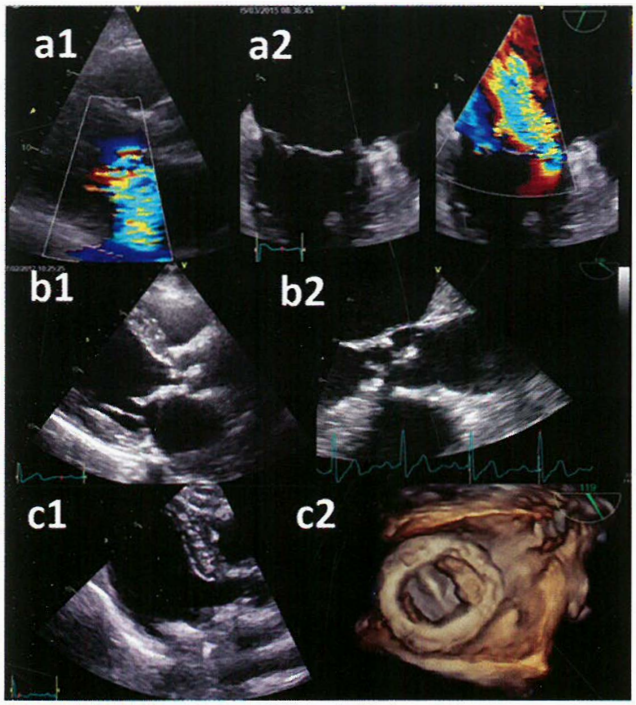


Figura 11. - Avantajele ecocardiografiei transesofagiene faţă de ecografia transtoracică: pacient cu regurgitare mitrala severă aparent prin perforare de cuspă anterioară la ecografia transtoracică (a l) la care ecografia transesofagiană a arătat afectare de comisură anterioară cu jet de regurgitare la acest nivel (a2); pacient cu stenoză aortică semnificativa aparent valvulară la examenul transtoracic (bl) la care examinarea transesofagiană, secţiune ax lung a arătat prezenţa unei membrane subaortice imediat sub planul cuspelor valvulare (b2); pacient cu proteza metalică mitrală la care ecografia transtoracică nu a putut evalua cu acurateţe morfologia protezei! (c l) dar la care ecografia transesofagiană a pus în evidenţă prezenţa vegetaţiilor multiple la nivelul inelului protetic, aşa cum se poate observa în imaginea 3D en face a protezei mitrale (c2).

Ecocardiografia transesofagiană este indicată în anumite circumstanţe clinice şi în situaţiile în care ecocardiografia transtoracică este suboptimală sau nu poate fi efectuată: pacienţi intubaţi în terapie intensivă, pacienţi cu traumatisme toracice sau postoperator, în timpul unor intervenţii chirurgicale cardiace sau pentru ghidarea tratamentului intervenţional[5]. Ecografia transesofagiană poate fi realizată de către medici cardiologi sau anestezişti cu o pregătire specială şi un volum adecvat de examinări pentru menţinerea competenţei.

Prezentarea metodei. Pregătirea pacientului. Pregătirea pacientului în vederea realizării ecografiei transesofagiene este foarte importantă. Explicarea procedurii, a indicaţiei metodei, precum şi a riscurilor şi beneficiilor acestei investigaţii, sunt absolut necesare. Obţinerea consimţământului scris al pacientului este obligatorie înainte de începerea examenului. Repausul alimentar este recomandat pentru cel puţin 6 ore anterior ecografiei transesofagiene, lichidele fiind permise până la 2 ore. Investigaţia se realizează cu monitorizarea ECG, a tensiunii arteriale şi a saturaţiei oxigenului în sânge. Anestezia se efectuează local, la nivelul orofaringelui, cu xilină spray; poate fi folosită şi sedarea generală cu midazolam când tolerabilitatea pacientului este scăzută şi există antidotul în laborator (flumazenil, în cazul apariţiei depresiei respiratorii la midazolam). După realizarea ecografiei transesofagiene se recomandă menţinerea repausului alimentar pentru încă două ore, pentru a evita

riscul de aspiraţie în condiţiile anesteziei locale orofaringiene.

Poziţia pacientului este în general în decubit lateral stâng, pentru a asigura eliminarea secretiilor oro-eso-gastrice în timpul procedurii. În udele situaţii metoda poate fi realizată şi în decubit dorsal sau chiar în poziţia şezând. După pregătirea pacientului, sonda este introdusă până la nivelul esofagului in jur de 30-40 cm, apoi, prin mişcarea sondei, se obţin toate secţiunile necesare evaluării. Principalele mişcări ale sondei de ecografie transesofagiană sunt:

- mişcări ale întregii sonde, de avansare sau retragere şi de rotire la dreapta sau la stânga;
- mişcări ale vârfului sondei, de flexie sau extensie, deplasare la dreapta sau la stânga;
- modificarea unghiului multiplan.

TABELUL 10 **Principalele secţiuni obţinute prin ecografie transesofagiană**

Secţiune	Modalitate de obţinere	Structuri analizate
Secţiuni esofagiene mijlocii		
4 camere	O grade	Cavităţile drepte şi stângi Valva mitrală şi tricuspidă Septul interatrial
Baza vaselor mari	30-45 grade flexie	Valva aortică Ambele atrii, septul interatrial Valva tricuspidă şi pulmonară
Intrare-ieşire ventricul drept	60-70 grade flexie	Perete liber de VD
Bicomisural	45-60 grade	Cavităţile stângi Valva mitrală, scallopuri P1-A2-P3
2 camere	90 grade	Cavităţi stângi Valva mitrală Frecvent urechiuşa atriului stâng
Ax lung	120-140 grade	Cavităţi stângi Valva mitrală şi aortică Aorta ascendentă
Secţiuni transgastrice		
Ax scurt medio-esofagian	0 grade	Ventricul stâng Muşchi papilari
2 camere	90 grade	Cavităţi stângi Valva mitrală şi aparatul subvalvular
Ax lung trans-gastric	120 grade	Cavităţi stângi Valva aortică şi mitrală
Esofagian profund	O grade flexie	Cavităţi stângi şi drepte Valva aortică, mitrală şi tricuspidă

TABELUL 11. **Principalele indicaţii ale ecocardiografiei transesofagiene**

Locul de efectuare	Indicaţia
Laboratorul de ecocardiografie/terapie intensivă	Detectarea surselor de embolie. Evaluarea maselor intracardiace. Diagnosticul, complicaţiile şi urmărirea răspunsului la tratament în endocardita infecţioasă. Evaluarea valvulopatiilor şi protezelor valvulare. Evaluarea cardiopatiilor congenitale. Evaluarea patologiei aortei
Sala de chirurgie cardiacă/noncardiacă	Evaluare preoperatorie inadecvată. Endocardita infecţioasă în forme extensive. Procedurile de reparare valvulară. Proceduri de reparare în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Proceduri de reparare a malformaţiilor congenitale. Disecţie de aortă fără cunoaşterea implicării valvei aortice. Pacienţii cu şoc
Sala de cateterism	Implantarea percutană de valvă aortică. Închiderea defectelor septale interatriale. Implantarea dispozitivelor antitrombotice la nivelul urechiuşei atriului stâng (Watchman). Plastie percutană de valvă mitrală (MitralClip).

Secţiunile standard şi utilitatea lor. Imaginile de ecografie transesofagiană pot fi obţinute la nivelul esofagului mijlociu, la nivelul esofagului superior şi la nivelul stomacului (transgastric) (Tabelul 10).

Indicaţiile clinice ale ecocardiografiei transesofagiene. Principalele indicaţii clinice ale ecocardiografiei transesofagiene [16] sunt prezentate în Tabelul 11.

Complicaţii si contraindicaţii. Tehnica are o mortalitate procedurală foarte scăzută, de sub 0,01 %, şi o rată totală a complicaţiilor de sub 3%. *Cele mai J,-ecvente complicaţii* sunt sângerările eso-gastrice sau faringiene, aritmii, laringo sau bronhospasm, odinofagie sau disfagie post-procedural, leziuni ale dinţilor sau ale buzelor [16].

Contraindicaţiile pentru această metodă sunt legate de patologia locală eso-gastrică. *Contraindicaţiile absolute* sunt: sângerarea activă digestivă superioară, perforaţia esofagiană, stricturi sau tumori esofagiene, diverticulul esofagian. Dintre *contraindicaţiile relative* sunt de menţionat: antecedente recente de hemoragie digestivă superioară, istoric de radioterapie la nivelul gâtului sau mediastinului, restricţii severe ale mobilităţii gâtului, esofagită sau ulcerul gastric activ, esofagul Barret, istoric de disfagie, hernie gastrică transhiatală slmptomatică sau varicele esofagiene. De asemenea prezenţa coagulopatiilor (trombocitopenie, inclusiv tratament anticoagulant cronic cu valori mari ale INR) contraindică efectuarea procedurii.

ECOCARDIOGRAFIA DE CONTRAST

Ecocardiografia de contrast reprezintă o tehnică ecocardiografică specială care constă în administrarea intravenoasă a substanţelor de contrast cu scopul de a creşte acurateţea imaginii ecografice, prin creşterea rezoluţiei şi amplificarea semnalului Doppler. Metoda poate fi folosită pentru o mai bună vizualizare a cavităţilor cardiace, pentru urmărirea perfuziei miocardice sau a şunturilor intracardiace.

Soluţia salină agitată (serul fiziologic barbotat) reprezintă cea mai simplă şi ieftină substanţă de contrast, care se poate obţine foarte uşor în orice laborator, dar are dezavantajul instabilităţii bulelor de gaz şi distrugerii acestora în timpul trecerii prin circulaţia pulmonară. Prin urmare principala aplicabilitate clinică a acestui tip de ecocardiografie este reprezentată de urmărirea şunturilor intracardiace (prezenţa microsferelor de aer intracardiac opacifiază cavităţile drepte iar trecerea lor în cavităţile stângi sugerează prezenţa unui şunt intracardiac sau pulmonar) (Figura 12a).

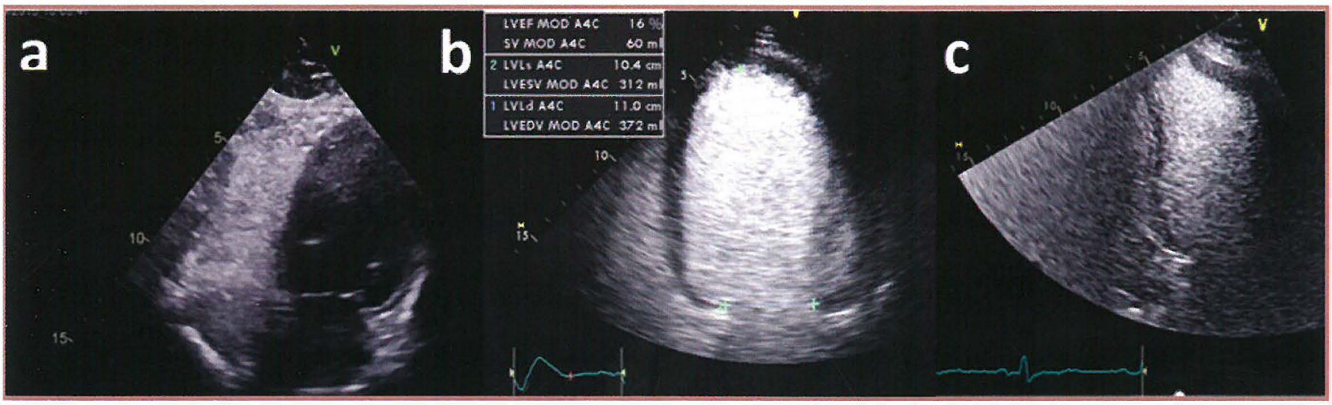


Figura 12. - Aplicaţii clinice ale ecocardiografiei de contrast: soluţia salină agitată opacifiază cavităţile drepte dar fără trecere în cavităţile stângi spontan sau la manevrele de provocare, infirmând prezenţa unui şunt intracardiac *(a);* contrastul intraventricular permite aprecierea cu mai mare acurateţe a volumelor cardiace şi a fracţiei de ejecţie *(b);* contrastul intraventricular pune în evidenţă existenţa unui anevrism la nivelul peretelui inferior apical *(c).*

Substanţele de contrast miocardic transpulmonar (ex: Sonovue) au avantajul trecerii prin circulaţia pulmonară a microsferelor componente, dar sunt costisitoare. Actualmente aceste substanţe de contrast sunt considerate sigure şi se elimină respirator.

Efectuarea ecografiei de contrast (Figura 12b, 12c) presupune utilizarea unor softuri speciale, cu un index mecanic adecvat (scăzut pentru opacifierea cavităţilor cardiace şi foarte scăzut pentru contrastul intramiocardic), iar imaginea ecocardiografică obţinută reprezintă de fapt vizualizarea doar a zonelor unde se găseşte substanţa respectivă. Prin urmare, principala indicaţie a ecocardiografiei de contrast este vizualizarea adecvată a ventriculului stâng când mai mult de două segmente miocardice nu pot fi vizualizate adecvat prin ecocardiografie standard [17].

Prin ecocardiografie de contrast pot fi apreciate cu mai mare acurateţe:

- volumele cardiace şi funcţia sistolică a ventriculului stâng;
- tulburările de cinetică regională;
- morfologia pereţilor ventriculului stâng (grosime pereţi, hipertrabeculare);
- prezenţa formaţiunilor intracardiace (ex: tromb apex ventricul stâng) (Figura 12),
- vizualizarea aortei ascendente pentru diagnosticul cu sensibilitate înaltă al disecţiei de aortă,
- vizualizarea urechiuşei atriului stâng cu identificarea unui posibil tromb la examenul transtoracic.

Contrastul poate fi folosit şi pentru rolul său de amplificare a semnalului Doppler, pentru obţinerea unor anvelope corespunzătoare care să permită măsurători adecvate (de exemplu pentru măsurarea velocităţii maxime a jetului de regurgitare tricuspidiană pentru estimarea presiunii pulmonare).

Contrastul intramiocardic urmăreşte umplerea cu substanţă de contrast a patului capilar: lipsa prezenţei contrastului intramiocardic la repaus sugerează necroză, iar prezenţa acestui fenomen doar la stres sugerează ischemie inductibilă. Această metodă este provocatoare din punct de vedere tehnic şi presupune o experienţă adecvată a examinatorului.

BIBLIOGRAFIE

1. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, Zamorano J, Nihoyannopoulos P and European Association of E. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. Eur J Echocardiogr. 2008;9:438-48.
2. Ginghină C, Popescu BA, Jurcuţ R. Esenţialul în ecocardiografie. II ed; 2013.
3. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2009; 10:893-905.
4. Popescu BA, Stefanidis A, Nihoyannopoulos P, Fox KF, Ray S, Cardim N, et al. Updated standards and processes for accreditation of echocardiographic laboratories from The European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014; 15:717-27.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015; 16:233-70.
6. Popescu BA, Ginghină C. Ecocardiografia Doppler: Editura Medicală; 2011.
7. Otto C. Textbook of Clinica! Echocardiography 6th Edition. 6 ed: Elsevier; 2018.
8. Marwick TY, CM. Sun, JP. Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking: Blackwell Publishing Ltd; 2008.
9. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. JACC Cardiovasc Imaging. 2009; 2:80-4.

10. Potter E and Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11:260-274.
11. Badano LP, Boccalini F, Muraru D, Bianco LD, Peluso D, Bellu R, et al. Current clinica! applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. J Cardiovasc Ultrasound. 2012;20: 1-22.
12. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012; 13: 1-46.
13. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J. 2009;30:278-89.
14. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003.
15. Flachskampf FA, Decoodt P, Fraser AG, Daniel WG, Roelandt JR, Subgroup on Transesophageal E, Valvular Heart D and Working Group on Echocardiography of the European Society of C. Guidelines from the Working Group. Recommendations for performing transesophageal echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2001;2:8-21.
16. Peterson GE, Brickner ME and Reimold SC. Transesophageal echocardiography: clinica! indications and applications. Circulation. 2003; 107:2398-402.
17. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinica) Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. J Am Soc Echocardiogr. 2018;31:241-274.

CAPITOLUL

5

Ecografia vasculară

Principiile generale ale ultrasonografiei vasculare 99
Arterele cerebrale extracraniene..... 108
Arterele membrelor superioare şi inferioare 113
Aorta şi ramurile splanhnice 116
Complicaţiile de abord vascular..... 118
Venele profunde..... 123
Bibliografie..... 127

PRINCIPIILE GENERALE ALE ULTRASONOGRAFIEI VASCULARE

Ultrasonografia reprezintă, la ora actuală, investigaţia de primă linie în evaluarea vaselor, cuprinzând atât informaţii morfologice, cât şi hemodinamice. În raport cu celelalte metode imagistice non-invazive este mai accesibilă din punct de vedere tehnic, se realizează cu costuri mai scăzute, nu implică iradiere şi poate fi efectuată fără riscuri la persoanele care au insuficienţă renală. Datorită acestor caracteristici de siguranţă ecografia vasculară (EV) poate fi utilizată fără restricţii în sarcină.

EV are o serie de limitări importante, de care trebuie ţinut cont atunci când este recomandată în activitatea clinică, precum cele impuse de prezenţa obezităţii, a edemelor sau a unor leziuni cutanate. În plus, poate fi tehnician-dependentă într-o măsură mai mare decât alte tipuri de examinări imagistice. EV are o acurateţe bună în raport cu angiografia invazivă, dar inferioară imagisticii prin rezonanţă magnetică (RM) sau prin tomografie computerizată (angio-CT) care permit reconstrucţii spaţiale 3D [1-5].

Ghidurile referitoare la abordarea curentă a bolilor aortei şi arterelor periferice[6, 7], a patologiei arterelor carotide si vertebrale[8, 9], precum şi cele referitoare la maladia tromboembolică venoasă[10-12] cuprind secţiuni dedicate aportului diagnostic al ultrasonografiei vasculare în diverse afecţiuni. În ultimii ani s-au emis şi documente adresate specific EV care conţin indicaţiile ei în practica medicală, condiţiile tehnice de desfăşurare optimă şi semnificaţia diagnostică a parametrilor ultrasonografiei evaluaţi[13-16].

CONSTRUCTIA IMAGINII ECOGRAFICE ÎN MODUL B

Aparatul de ecografie emite ultrasunete (US) de o anumită intensitate prin vibraţiile declanşate de activarea electrică a cristalelor piezoelectrice din transductori. US aplicate în medicină au frecvenţe cuprinse între I şi 30 MHz. US generate de aparat străbat ţesuturile şi e returnează cu o intensitate mult diminuată. In interiorul transductorilor semnalul acustic este

convertit, de data aceasta,în semnal electric şi, mai departe,în informaţie optică cu grade diferite de strălucire *(brightness* în limba engleză, de la care vine denumirea de mod B) codificată în nuanţe de gri: de la cele deschise pentru cele mai intense semnale la cele negre pentru semnale mult diminuate (Figura 1).

ultrasunetelor. Atenuarea US este maximă în ţesutul osos şi minimă în structurile fluide. Interfaţa care include însă o structură osoasă sau intens calcificată reflectă cu intensitate crescută - îmbunătăţind fereastra ecografică pentru ţesuturile aflate proxima! de zona densă şi diminuând-o foarte mult pe a celor situate

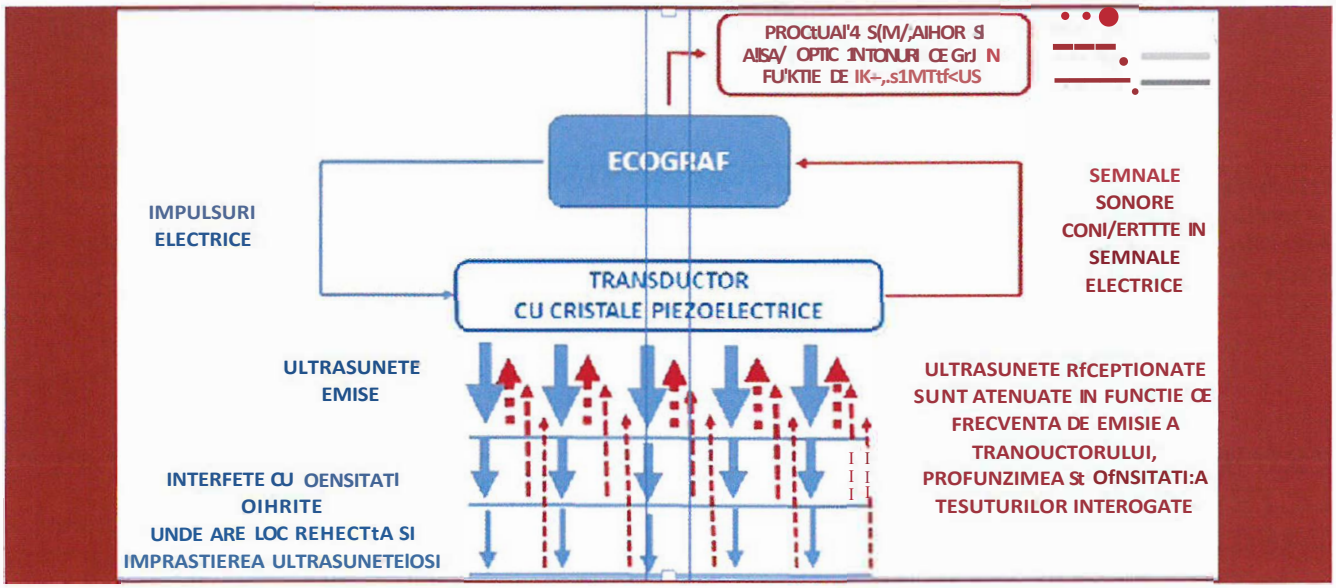


Figura 1. - Principiul de funcţionare al ecografelor pentru modul B. În această imagine culoarea albastră este alocată proceselor de producere şi emitere a ultrasunetelor de către ecograf. La trecerea prin ţesuturi ultrasunetele emise se atenuează ca urmare a fenomenului de reflecţie la nivelul interfeţelor cu densităţi diferite şi a absorbţiei energiei ultrasonice. Atenuarea este figurată prin subţierea săgeţilor albastre care simbolizează ultrasunetele emise. Culoarea roşie este atribuită undelor reflecatate, capturii lor de către transductor, transcrierii lor în semnale electrice şi procesării informaţiei ultrasonografice de către ecograf. Cu cât un semnal acustic ajunge mai în profunzime, cu atât mai mult se produce atenuarea şi întârzierea returnării lui - aşa cum indică săgeţile roşii care se subţiază odată cu creşterea distanţei de la care se reflectă ultrasunetele emise de aparat. US = ultrasunete.

Atenuarea intensităţii US odată cu traversarea ţesuturilor are loc ca urmare a fenomenului de reflecţie la nivelul interfeţelor cu densităţi diferite şi datorită absorbţiei energiei ultrasonice. Atenuarea este influenţată de trei factori: frecvenţa de emise a transductorului, profunzimea şi densitatea ţesuturilor. Atenuarea creşte cu frecvenţa US emise. În consecinţă structurile situate profund trebuie explorate cu transductori de frecvenţă joasă. Cu cât ţesuturile interogate sunt situate mai adânc cu atât atenuarea este mai mare. Impedanţa acustică reprezintă rezistenţa ţesuturilor la transmiterea

distal de ea. Vasele de sânge sunt structuri cu pereţi paraleli care se disting foarte bine atunci când fasciculul de US este orientat perpendicular pe ele întrucât în această incidenţă undele reflectate au intensitate maximă. Pentru o vizualizare cât mai clară a unui vas interogat examinatorul trebuie să schimbe adesea unghiurile de insonare. Structurile examinate sunt considerate *ecodense-* atunci când se vizualizează în tonuri care tind spre culoarea albă, *ecogene-* identificabile prin tonuri variabile de gri şi *hipoecogene/anecogene* - care apar în diverse tonuri de negru şi provin din

arii cu densitate scăzută, aşa cum este lumenul vascular în mod normal.

Aparatele actuale funcţionează, atât pentru modul B cât şi pentru modul Doppler, în sistem pulsat. Viteza cu care aparatul de ecografie realizează aceste scanări este extraordinar de mare, astfel încât imaginea rezultată din scanări secvenţiale este percepută de noi în timp real. Sistemul pulsat este cel care permite stabilirea profunzimii de la care provin US recepţionate de aparat: US generate de structuri situate mai superficial se returnează mai repede decât cele care sunt reflectate de straturi din profunzime. Pe baza ecuaţiei de distanţă se poate calcula adâncimea (« depth ») la care se află interfeţele de densităţi diferite:

ECUAŢIA DE DISTANŢĂ: D = c x T/2,

în care D = distanţa parcursă de ultrasunete; c = viteza de deplasare a sunetului prin ţesuturi, care este relativ constantă (1540 m/sec); T = intervalul de timp de la emiterea până la recepţionarea US de către ecograf.

Pe baza acestei informaţii ecograful afişează pe ecran sursa US în funcţie de profunzimea la care este situat fiecare ţesut şi reconstituie morfologia regiunii scanate pe baza densităţii acesteia.

În sinteză, ecografia în modul B poate să redea informaţii legate de anatomia unei anumite regiuni, în mod particular a vaselor de sânge. Pentru a îmbunătăţi calitatea imaginii sunt posibile o serie de reglaje. Dintre cele care pot fi efectuate "în timp real" menţionăm:

• Puterea acustică - reglează intensitatea US generate de ecograf;

• Indexul mecanic:

- direct proporţional cu puterea acustică a unui scanner,

- derivat din presiunea negativă maximă pe care o generează undele în mediul traversat,

- trebuie crescut în ultrasonografia augmentată cu substanţă de contrast (UAC) - fenomenul de cavitaţie pe care se bazează această aplicaţie are loc la vârful de presiune negativă al US care străbat un anumit ţesut;

• *Frame rate* -rata de emitere a US în sistem pulsat

- trebuie scăzută pentru scanarea structurilor situate profund pentru a permite returnarea şi procesarea informaţiei în timp util;

• Corecţia imaginii în funcţie de timp - aplică amplificarea ecourilor care se returnează ca o funcţie a întârzierii dintre transmiterea şi recepţionarea undelor de sunet;

- US returnate din zonele cele mai profunde sunt cele mai atenuate şi beneficiază de amplificarea cea mai mare;

• Focusarea- modificarea distanţei focale a fasciculului transmis.

O serie de alte reglaje se pot realiza în etapa de post-procesare, deci cu imaginea « îngheţată ».

• *Amplificarea globală a claritătii imaginii* - funcţie de post-procesare care creşte amplitudinea tuturor semnalelor recepţionate;

• *Compresia* - funcţie de post-procesare care scade strălucirea semnalelor slabe şi le creşte pe cele puternice;

• *Intervalul dinamic* - acest reglaj acţionează mai mult asupra ecourilor slabe şi foarte puţin asupra celor puternice.

Principalul artefact al construcţiei imaginii în modul B îl reprezintă atenuarea până la dispariţie a semnalului sonor în cazul în care între US emise şi vasul care trebuie vizualizat se interpun medii ecodense precum ţesutul osos, plăci de aterom intens calcificate sau aer.

MODUL DOPPLER SPECTRAL

Modul Doppler spectral este aplicaţia ecografică introdusă de Satomura în medicină [17] fără de care nu ar fi fost posibilă EV întrucât cele mai importante informaţii pentru acest tip de ecografie se referă la prezenţa, sensul şi viteza de deplasare a sângelui [18].

Fenomenul Doppler constă în modificarea frecvenţei şi direcţiei US reflectate de coloana de sânge aflată în mişcare în raport cu US

emise de aparatul de ecografie. Cu cât obiectul interogat se apropie de sursa emitentă de US cu atât frecvenţa undelor returnate este mai mare. În mod conveţional astfel de sunete sunt considerate a fi pozitive. În mod opus, US returnate de la un flux care se îndepărtează de transductorul emitent vor fi reprezentate negativ, sub linia de bază a înregistrării semnalului Doppler spectral. Pe baza ecuaţiei Doppler se poate deduce viteza de deplasare a sângelui într-un vas:

ECUAŢIA DOPPLER

$$Fd = 2 \times Fe \times V \times \cos 0,$$

în care Fd = frecvenţa Doppler (diferenţa dintre frecvenţa undelor sonore emise şi cea a undelor returnate); Fe = frecvenţa undelor emise de ecograf; V = viteza de deplasare a sângelui; 0 = unghiul dintre fasciculul de unde incidente şi direcţia de deplasare a coloanei de sânge în vas; cos = cosinus

Aparatele de ecografie afişau iniţial doar frecvenţa Doppler, însă, în prezent, acestea redau direct viteza de deplasare a sângelui dintr-un segment vascular calculată pe baza ecuaţiei Doppler.

În aplicaţia Doppler spectral este foarte importantă alinierea transductorului la vasul interogat astfel încât fasciculul incident să realizeze un anumit unghi cu vectorul de deplasare al coloanei de sânge. La un unghi 0 de o^{O}, valoarea cos 0 este de 1 şi viteza înregistrată are valoarea maximă. La un unghi 0 de 90°, valoarea cos 0 tinde către O şi semnalul Doppler nu mai poate fi reperat. Interogarea vaselor cu un unghi 0 de 0° este aproape imposibil de realizat deoarece vasele de sânge, în mod particular cele periferice, sunt paralele cu suprafaţa corpului. Din această cauză s-a stabilit că un unghi Doppler de 30°-60^{0} conferă o acurateţe optimă înregistrării vitezelor. Măsurarea vitezelor sub un unghi de 60° poate afecta valoarea reală a vitezelor de curgere cu 10%, în timp ce măsuratori efectuate la valori puţin crescute peste 60° ajunge să modifice vitezele cu 25%13, [19].

Analiza spectrală a devenit posibilă prin utilizarea transformării rapide Fourier care permite redarea frecvenţelor Doppler a vitezelor de curgere a sângelui pe o scală de timp. Prin configurarea acestei scale din informaţii culese la intervale extrem de mici, de 1-5 msec, se poate reda variaţia vitezelor pe parcursul unui întreg ciclu cardiac. În timp ce amplitudinea semnalului Doppler depinde de aliniere şi de reglarea optimă a unghiului Doppler, intensitatea semnalului spectral este direct proporţională cu numărul de celule roşii care traversează vasul.

Principalele artefacte din aplicaţia Doppler spectral sunt: alinierea necorespunzătoare - care conduce la un unghi Doppler inadecvat, şi depăşirea limitei Nyquist. Frecvenţa US emise (frecvenţa de repetare a impulsurilor) trebuie să fie adaptată la frecvenţa Doppler, mai exact să fie 2 x frecvenţa Doppler. Limita Nyquist se atinge atunci când frecvenţa de repetare a impulsurilor este egală cu 2 x frecvenţa Doppler. Sub această limită apare fenomenul de „aliasing", adică producerea de sem-nale artefactate de joasă frecvenţă. Această eroare se poate corecta cel mai bine prin modificarea scalei de frecvenţe, respectiv de viteze şi prin mutarea liniei de bază. În urma acestor intervenţii spectrul Doppler se va încadra corect pe ecran, ocupând aproximativ două treimi din înălţimea zonei lui de afişare.

În urmă cu aproximativ 70 de ani sistemul Doppler continuu a fost aplicat pentru detectarea vieţii fetale şi a bolii arteriale periferice, dar el nu are capacitatea să discrimineze sursa semnalelor Doppler. Modul Doppler pulsat a fost introdus cu aproximativ IO ani mai târziu.

MODUL DOPPLER COLOR

Se bazează pe aceleaşi principii ale modului Doppler spectral, cu menţiunea că nu poate da informaţii despre viteza de curgere a sângelui. Unul din artefactele importante ale acestei aplicaţii este fenomenul de „aliasing", des-

cris şi la secţiunea referitoare la modul Doppler spectral. În acest caz el constă din amestecul culorii roşu, care simbolizează fluxul ce se îndreaptă înspre transductor, cu nuanţe de albastru. Un alt artefact demn de menţionat este reprezentat de împrăştierea culorii spre zone fără curgere sanguină care apare atunci când se exagerează amplificarea gaio-ului.

FENOMENUL ARMONIC

Semnalele returnate dinspre structuri nelineare pot avea frecvenţe în afara benzii undelor emise. Atunci când aceste frecvenţe ajung să fie dublul celei emise pot genera un semnal mai clar decât cel obişnuit. Programarea ecografului de a filtra US returnate cu frecvenţe de două ori mai mari decât cele emise poate creşte rezoluţia imaginilor. O altă metodă de a dispune de frecvenţe armonice este aceea de a produce două impulsuri simultane, dar inversate la 180° (imagistica cu inversare de impulsuri). Fenomenul armonic a fost descoperit în cursul cercetărilor pentru dezvoltarea UAC în ecocardiografie şi se utilizează atât în modul B, cât şi în modul Doppler[20].

SISTEMUL DUPLEX

În practică, informaţiile descrise mai sus se culeg prin vizualizarea vasului în modul B şi în Doppler color, după care se înregistrează unda spectrală, se analizează aspectul ei şi se măsoară cu precizie anumiţi parametri, dintre care viteza sistolică maximă de curgere a sângelui este cea mai importantă. Această tehnică, în care se cumulează informaţiile de la toate cele trei aplicaţii - modul B, Doppler color şi Doppler spectral - poartă denumirea de sistem de evaluare duplex a vaselor şi a fost introdus în practică din anul 1974[21, 22]. De menţionat că, după reperarea vaselor, cursorul pentru aplicaţia Doppler spectral trebuie să aibă o aliniere corespunzătoare cu vasul interogat, iar eşantionul de volum în cadrul căruia se înregistrează semnalele să ocupe jumătate până la două treimi din lumenul vascular[14].

MODUL POWER DOPPLER

Acest mod de operare poartă şi denumirea de « energy Doppler ». Reprezintă o tehnică prin care se obţine întreaga amplitudine a semnalului sonor returnat, fără a putea face distincţia sensului de deplasare al fluxului sanguin. Sensibilitatea lui pentru detectarea fluxurilor este de trei ori mai mare decât a modului Doppler color convenţional. Este rezervat interogării segmentelor arteriale în care vitezele de curgere ale sângelui sunt foarte mici, în dreptul unor stenoze subocluzive, distal de acestea sau de segmente ocluzate[23].

eFlow şi **B-flow** sunt tehnici de EV care sunt caracterizate de o rezoluţie foarte ridicată pentru fluxul de sânge, la care se adaugă o capacitate de discriminare foarte bună între imaginea reprezentată de fluxul de sânge şi ţesuturile adiacente, ceea ce le indică în vizualizarea cu precizie a plăcilor de aterom.

TRANSDUCTORU

În EV se lucrează, de regulă, cu transductori lineari, de frecvenţă înaltă (7.5-1 O MHz). Pentru examinarea vaselor intraabdominale sau în cazul în care evaluarea vaselor superficiale este limitată de obezitate sau edem se recomandă utilizarea sondelor curbilineare de frecvenţă joasă (3.5-5 MHz). Aorta abdominală poate fi interogată şi cu sonda sectorială cu care se efectuează ecocardiografiile transtoracice.

FLUXUL NORMAL

În modul Doppler color se afişează o culoare omogenă, roşie sau albastră, în funcţie de sensul de curgere al sângelui faţă de transductor.

În modul Doppler spectral semnalul ultrasonografie depinde de teritoriul arterial exami-

nat, care poate fi de rezistenţă înaltă sau de rezistenţă joasă. În mod normal, arterele periferice sunt teritorii vasculare de rezistenţă înaltă, cu flux absent sau limitat în diastolă şi cu semnal trifazic care se suprapune peste sistolă si protodiastolă: prima componentă este indusă de fluxul anterograd prin care se atinge viteza sistolică maximă (Vsist.max), a doua componentă este descendentă şi corespunde scăderii presiunii din ventriculul stâng sub nivelul celei din aortă, înainte de închiderea valvei aortice, iar a treia componentă este ultrasonografică are loc după un efort fizic care se asociază cu vasodilataţie distală. Teritoriile vasculare de rezistenţă joasă, precum cel al arterelor carotide interne, vertebrale sau renale, au flux cu componentă diastolică pentru care se măsoară viteza maximă la sfârşitul acestei părţi a ciclului cardiac (Vdiast.max) (Figura 3). La nivelul vaselor de rezistenţă joasă se justifică măsurarea, în anumite situaţii, a indiceiui de rezistenţă (IR) care se calculează din raportul: (Vsist.max-Vdiast.max)/Vsist.max.

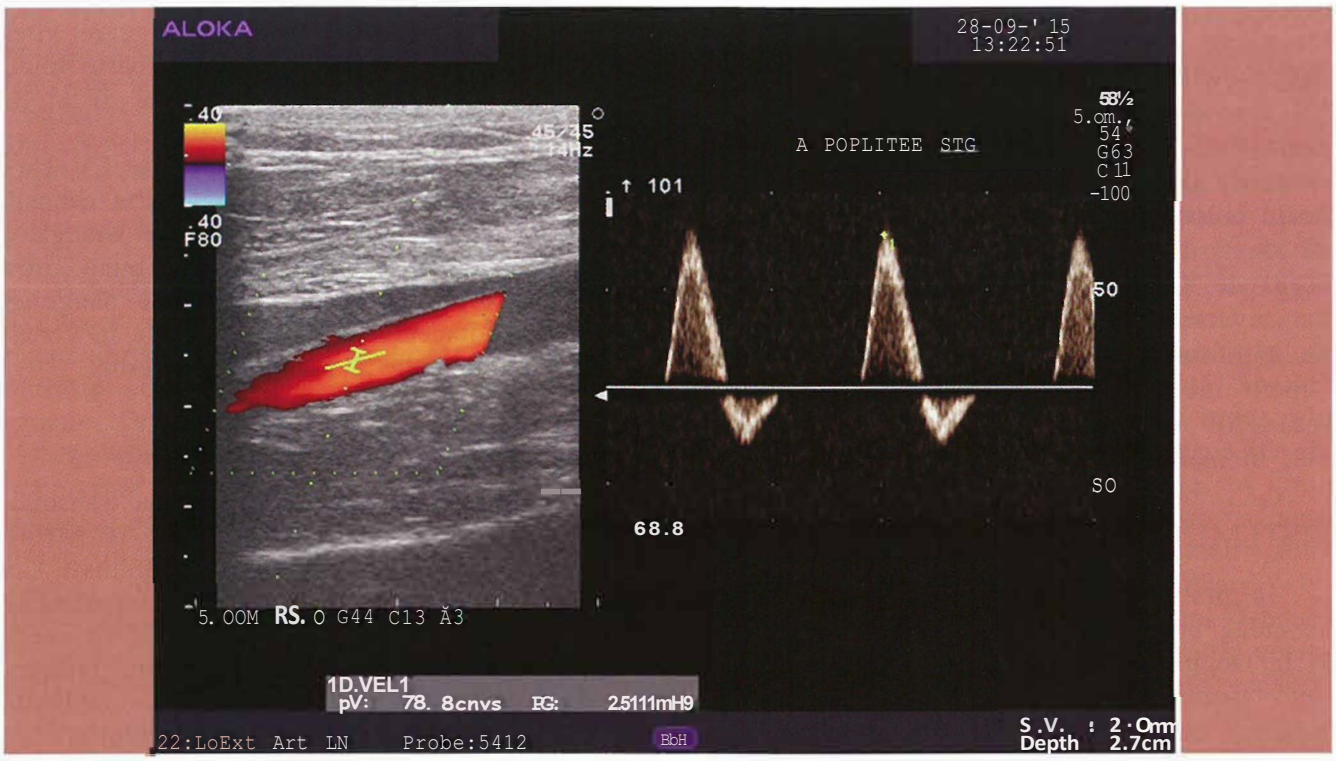


Figura 2. - Flux normal într-o arteră periferică în care se înregistrează semnal spectral de tip trifazic - caracteristic teritoriilor vasculare cu rezistenţe înalte.

produsă de un mic flux anterograd care apare numai în arterele care au recul elastic[24] (Figura 2). Conturul acestui semnal trebuie să fie clar, ca urmare a deplasării hematiilor cu aceeaşi viteză, în fiecare moment al ciclului cardiac[24]. La nivelul acestor artere poate să apară, în mod fiziologic, un flux de mică amplitudine şi în diastolă, dacă evaluarea

FLUXUL PATOLOGIC. CRITERII DE STENOZĂ SEMNIFICATIVĂ HEMODINAMIC ÎN VASELE ARTERIALE

În dreptul bifurcaţiilor arteriale şi, mai ales, al stenozelor arteriale, curgerea sângelui nu mai este laminară, ci turbulentă. În plus, în cazul unor stenoze semnificative hemodinamic

sau al ocluziilor arteriale, poate avea loc un proces adapatativ de vasodilataţie distală care creează un gradient de presiune ce transformă curgerea pulsatilă într-o curgere continuă, cu componentă diastolică în vasele de r zistenţă.

ln modul Doppler color se distinge apariţia fenomenului de „aliasing" sau de desaturare (albire) a culorii, în condiţiile unei scale de viteze reglate corect pentru segmentul a terial investigat (Figura 4). Acest semn este cel care indică probabilitatea unei stenoze, ce trebuie confirmată şi cuantificată întotdeauna în modul Doppler spectral. Alte modificări ale semnalului Doppler color sunt induse tot de curgerea turbulentă a sângelui: apariţia « zgomotului » (prezenţa semnalului Doppler în afara vaselor de sânge) şi a fenomenului de persistenţă. Acesta din urmă reflectă curgerea continuă indusă de hiperemia adaptativă şi constă într-un semnal Doppler color persistent şi în diast0Jă2s_

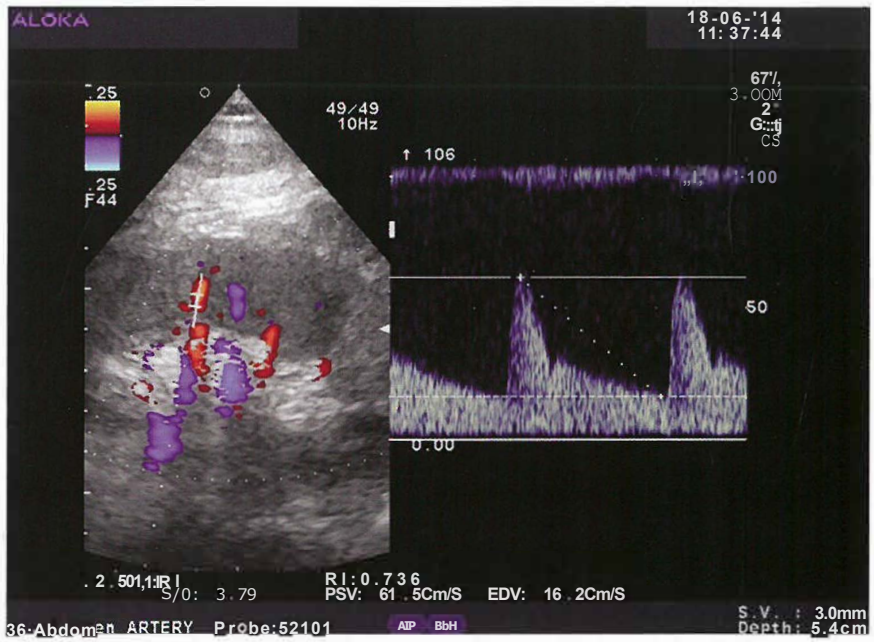


Figura 3. - Flux normal într-o arteră renală interlobară în care se remarcă semnal spectral de tip sistolo-diastolic - caracteristic teritoriilor vasculare cu rezistenţe joase.

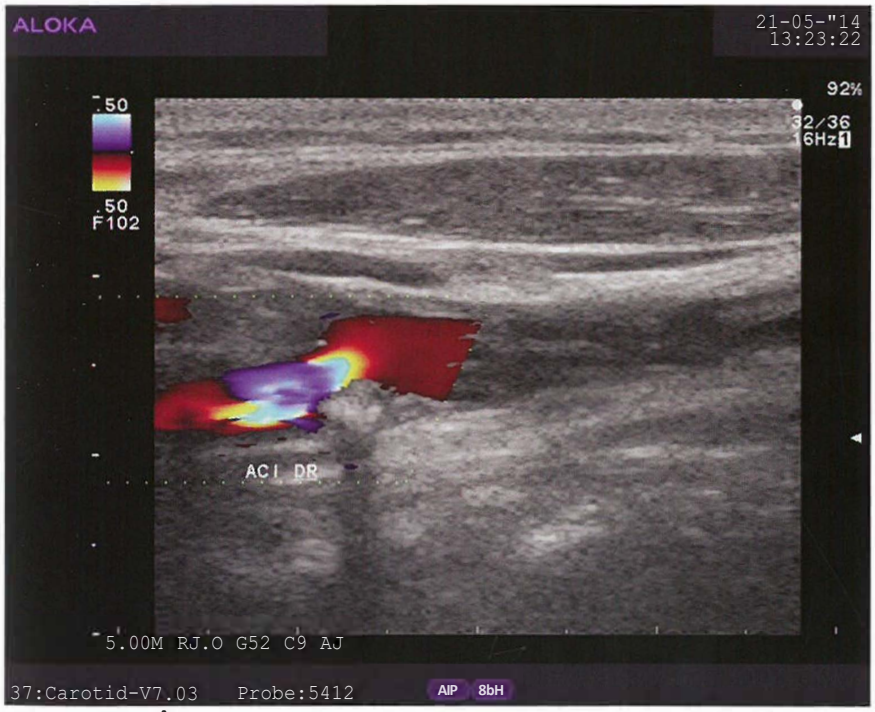


Figura 4. - Înregistrare în modul Doppler color care evidenţiază aliasing prezent în dreptul unei stenoze strânse de arteră carotidă internă.

În modul Doppler spectral modificările induse de stenozele arteriale produc efecte directe în zona de îngustare a lumenului vascular (Figura 5 a) şi indirecte, în amonte şi în aval de aceasta (Figura 5 b şi 5 c). Curgerea turbulentă se produce în dreptul stenozei şi pe o lungime de aproximativ 3 cm în aval de aceasta. Forma undei spectrale se modifică în urma faptului că hematiile ajung să se deplaseze cu viteze diferite, care lărgesc anvelopa Doppler

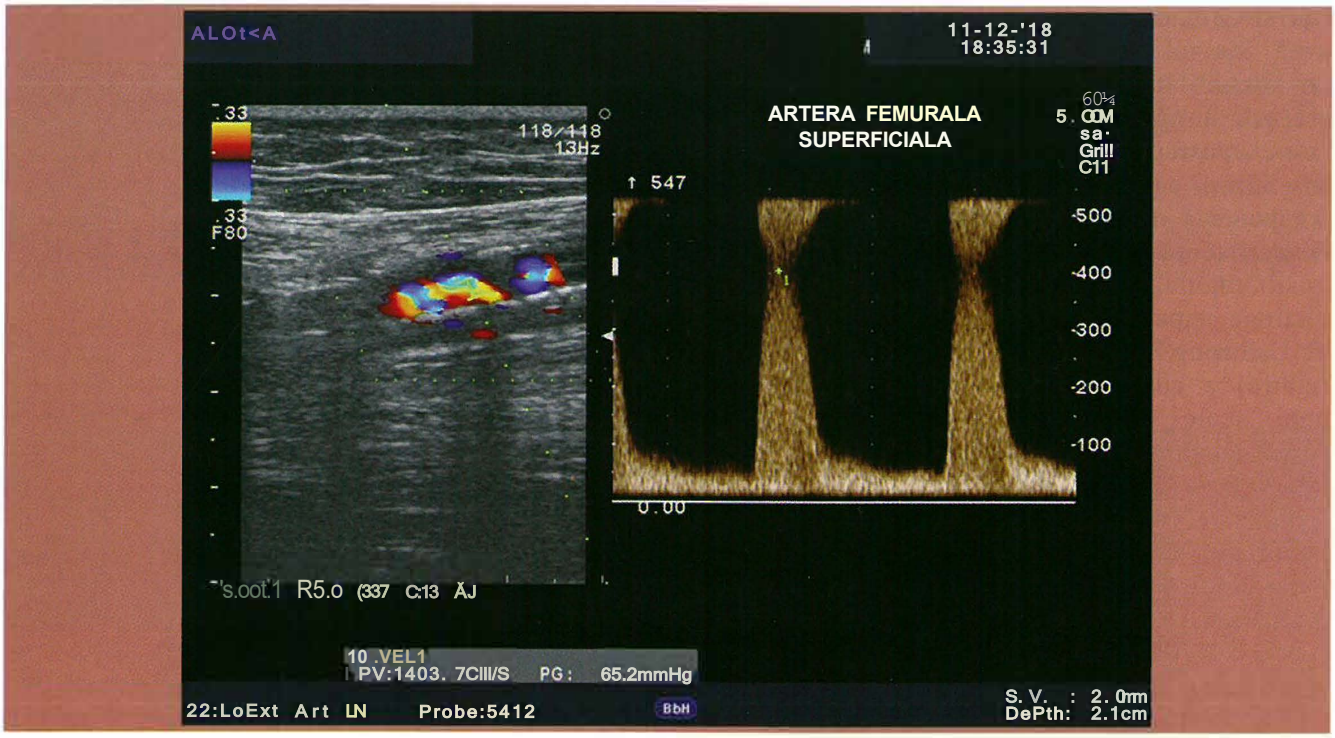


Figura 5 a

Figura 5 b

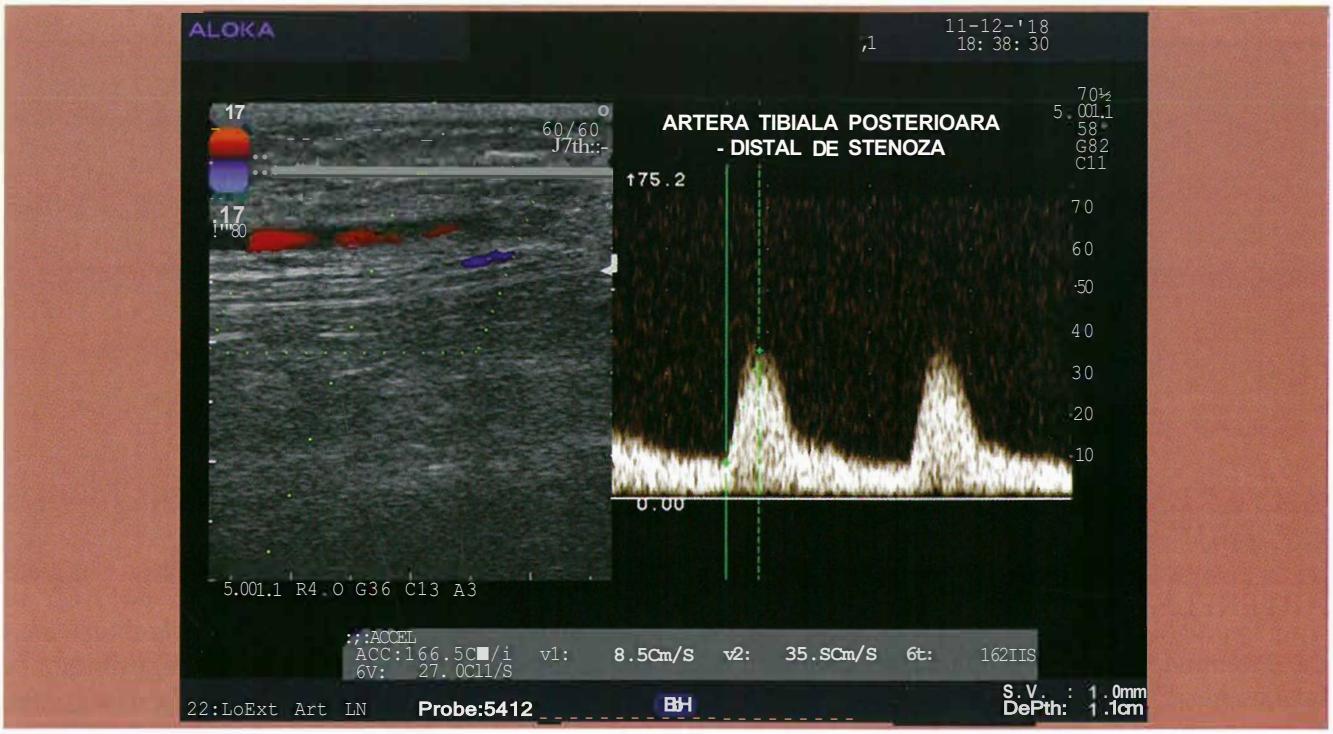


Figura 5 c

Figura 5. - Semnele directe şi indirecte ale unei stenoze semnificative hemodinamic într-o arteră periferică de rezistenţă crescută. *Figura 5 a* - semne directe de stenoză în porţiunea medie a unei artere femurale superficiale. În Doppler color se vizualizează aliasing, iar în Doppler spectral se remarcă: semnal bifazic, lărgirea anvelopei, umplerea ferestrei spectrale şi viteză sistolică maximă (Vsist.max) = 403.7 cm/sec. *Figura 5 b* - semnalul fluxului arterial într-un segment de arteră femurală superficială situat proxima] de stenoza descrisă în figura 5 a. Se remarcă reducerea importantă a Vsist.max până la 30 cm/sec, lărgirea anvelopei spectrale cu prelungirea preponderentă a pantei de decelerare sistolică şi un flux diastolic de mică amplitudine. *Figura 5 c* - flux post-stenotic tipic cu semnal sistolo-diastolic (unda monofazică) apărut ca urmare a vasodilataţiei distale compensatorii, caracterizat de un timp de ascensiune sistolică prelungit (162 m/sec) şi de un indice de acceleraţie scăzut (166.5 cm/sec2).

şi umplu fereastra spectrală. În plus, arterele aterosclerotice îşi pierd elasticitatea şi, odată cu aceasta, componenta de recul din anvelopa spectrală a arterelor de rezistenţă. Principalele criterii de stenoză arterială în Doppler spectral sunt enumerate în Tabelul I. Precizăm că în coloanele tabelului sunt prezentate, pe de o parte, modificările calitative (aspectul anvelopei spectrale) şi, pe de altă parte, criteriile cantitative prin care se cuantifică gradul stenozelor. La valorile V sist. max şi V diast. max se adaugă raportul de viteze sistolice maxime de la nivelul stenozei faţă de un segment adiacent proxima!, timpul de acceleraţie (TA) şi indicele de acceleraţie (IA) care se calculează pe baza formulei: (Vsist.max-Vdiast.max)/TA26-2[9] _

Ocluziile se diagnostichează pe baza lipsei de semnal Doppler color într-un segment arterial examinat cu o scală de viteze atât de joasă încât să permită vizualizarea fluxului din vena adiacentă a semnelor din aval - similare cu cele post-stenotice şi a unui indiciu sonor caracteristic asemănător cu o « bubuitură »[19].

Atunci când în aval de un segment cu Vsist.max crescută nu se identifică o zonă de curgere turbulentă trebuie avute în vedere alinieri necorespunzătoare ale transductorului cu vasul interogat sau tortuozităţi importante I3.

TABELUL I. **Criterii de stenoză arterială la evaluarea în modul Doppler spectral**

CRITERII DIRECTE	- Dispariţia componentei de recul elastic în arterele de rezistenţă - Umplerea ferestrei spectrale - Lărgirea anvelopei spectrale	- Creşterea Vsist.max - Creşterea raportului dintre Vsist.max în dreptul stenozei şi Vsist.max proximal de stenoză - Creşterea Vdiast.max
CRITERII INDIRECTE		
În amonte/pre-stenotic	- Flux de frânare cu decelerare mai lentă	- Reducerea Vsist.max
În aval/post-stenotic	- Flux "parvus et tardus" de tip monofazic prin apariţia de flux diastolic generat de hiperemia distală compensatorie	- Vsist.max scăzute, timp de ascensiune crescut şi indice de acceleraţie scăzut

Vsist.max = viteza sistolică maximă; *Vdiast.max* = viteza diastolică maximă

ARTERELE CEREBRALE EXTRACRANIENE

ARTERELE CAROTIDE

Examinarea arterelor carotide începe la nivelul arterei carotide comune (ACC), se continuă cu bifurcaţia acesteia, după care se interoghează artera carotidă externa (ACE) - situată anteromedial şi artera carotidă internă (ACI) - situată posterolateral. Deşi cea mai frecventă localizare a stenozelor de ACI se află la originea acesteia, artera trebuie examinată pe toată lungimea ei accesibilă. În modul B şi în Doppler color diferenţierea dintre ACI şi ACE se face pe seama *topografiei* - care poate avea abateri prin variante anatomice, *a diametrului* - ACI are un diametru mai mare decât ACE, dar care se poate reduce în ocluziile cronice şi, cel mai important, pe seama *vaselor colaterale* care se regăsesc numai la nivelul ACE30 (Figura 6).

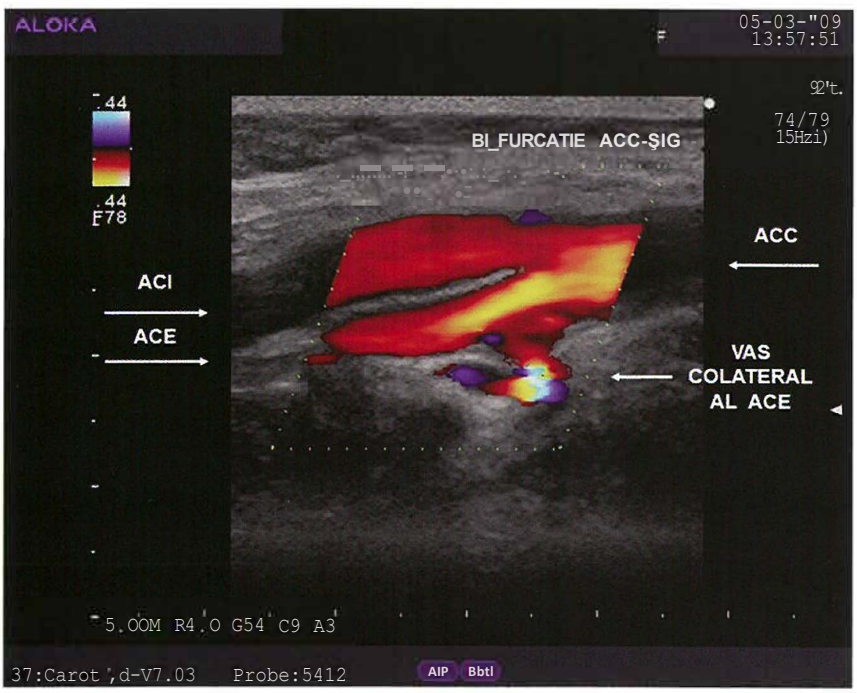


Figura 6. - Prezenta vaselor colaterale reprezintă un criteriu definitoriu de deosebire a arterei carotide externe de artera carotidă internă.

În ACC şi, mai ales, în ACI fluxul normal este de tip rezistenţă joasă, cu componentă diastolică prezentă. ACE este caracterizată de rezistenţe crescute, are adesea aspect trifazic, cu o posibilă componentă diastolică, de mică amplitudine. Parametrii spectrali care definesc fluxul normal în ACI sunt:

- Vsist.max. <125 cm/sec;
- Vdiast.max. <40 cm/sec;
- Vsist.max.ACI/Vsist.max. ACC distală <2.

TABELUL 2. **Principalele indicaţii de evaluare ultrasonografică a arterelor cerebrale extracraniene** [14]

Simptomatologie	- Accident vascular cerebral/accident ischemic tranzitor - Tulburări de *vedere/amaurosis fugax* - Suspiciune de disecţie a arterei carotide sau vertebrale/sd. Claude-Bernard-Horner recent instalat - Insuficienţa vertebrală - Tinnitus pulsatil
Modificări la examenul clinic	- Suflu cervical - Diferenţa semnificativă de tensiune arterială între cele două braţe
Monitorizare	- Stenoze carotidiene >50% - Pacienţi la care s-a efectuat endarterectomie sau stentare
Evaluarea riscului cardiovascular	- La pacienţii cu risc intermediar după scorurile în vigoare
Screening	- Pacienţii cu boală coronariană sau arterială periferică cunoscută - Istoric de iradiere la nivelul gâtului
Arterite	- Arterita cu celule gigante, boala Takayasu
Trauma cerebrală/la nivelul gâtului	
Mase cervicale pulsatile	- Glomusul carotidian

Principalele indicaţii de examinare ultrasonografică a arterelor cerebrale extracraniene sunt prezentate în Tabelul 2, în conformitate cu recomandările Societăţii Europene de Cardiologie privind evaluarea ecografică a bolilor arteriale [14].

Ne propunem să abordăm doar aspectele referitoare la evaluarea riscului cardiovascular şi la leziunile aterosclerotice, acestea fiind cel mai frecvent întâlnite în practica medicală.

Indicele « grosime intima-media » (IGIM) este definit de un dublu strat care se vizualizează ultrasonografie în modul B delimitat de două interfeţe anatomice: lumen-intima - ecogenă şi media-adventice - anecogenă[30]. Plăcile de aterom se corelează mult mai puternic cu riscul de evenimente cardiovasculare decât IGIM[31, 32]. Din acest motiv ghidurile în vigoare nu mai recomandă evaluarea acestui parametru ultrasonografie pentru estimarea riscului cardiovascular[33]. Pacienţii estimaţi a avea un risc cardiovascular intermediar ar putea fi reclasificaţi într-o categorie de risc mai mare pe baza IGIM[15, 34 - 36], dar acest demers nu are încă implicaţii terapeutice.

Conform consensului de la Mannheim referitor la IGIM şi plăcile de aterom carotidiene acestea din urmă se definesc printr-o protruziune >0.5 mm în lumenul vascular sau un IGIM >1.5 mm sau o îngroşare a peretului arterial cu peste 50% faţă de un segment adiacent[37]. Plăcile de aterom se dezvoltă, în mod preponderent, la nivelul bifurcaţiei ACC şi în porţiunea proximală a ACI şi pot fi asociate sau nu cu un IGIM crescut. Pentru a nu rata prezenţa unor plăci anecogene trebuie să se aplice întotdeauna modul Doppler color şi, în unele cazuri, „power Doppler/e-flow/B-flow". În cazul în care se depistează prezenţa unor plăci de aterom în raportul examinării ultrasonografice ar trebui să se descrie numărul şi localizarea lor, precum şi grosimea fiecăreia dintre ele, deşi uneori ele se prezintă ca un conglomerat de leziuni, dificil de separat una de cealaltă. Mult mai important este să fie precizată morfologia plăcilor de aterom, întrucât cele predominant anecogene şi neregulate se corelează cu risc crescut de progresie şi de evenimente cardiovasculare, în mod particular accident vascular cerebral şi accident ischemic tranzitor. Una din clasificările utilizate la ora actuală pentru caracterizarea plăcilor carotidiene este:

• Tipul 1 - placă predominant anecogenă, cu contur ecogenic subţire;

• Tipul 2 - placă formată predominant din arii anecogene, cu mici arii de ecogenitate;
• Tipul 3 - placă formată predominant din arii ecogene, cu arii de anecogenitate sau hipoecogenitate în proporţie redusă (<25%);
• Tipul 4 - plăci omogen ecogene;
• Tipul 5 - plăci care nu pot fi clasificate (artefact cu con de umbră prezent)38_

Criteriile principale pentru stadializarea stenozelor din ACI constau în valoarea Vsist.max, a raportului Vsist.max în dreptul stenozei/ Vsist.max în ACC distală (raportul carotidian) şi a Vdiast.max. Raportul carotidian de viteze se integrează în diagnosticul stenozelor de ACI pentru a evita erori pe care le pot produce diferite condiţii hemodinamice: debit cardiac

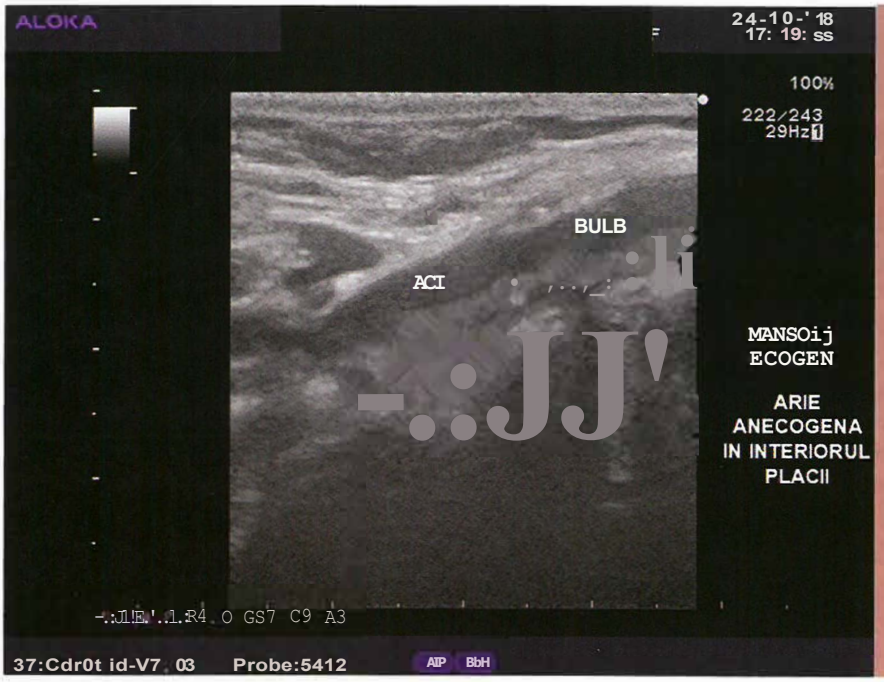


Figura 7. - Placă de aterom cu risc crescut. Exemplu de placă de aterom cu risc crescut, situată pe peretele profund, la nivelul bulbului carotidian şi cu extindere în artera carotidă internă, care are contur ecogen, dar conţine în interior o arie întinsă hipoecogenă.

În Figura 7 este ilustrată o placă de aterom neomogenă, cu arie hipoecogenă întinsă în interior, care ar putea fi încadrată, cel mai probabil, în tipul 2, conform clasificării de mai sus.

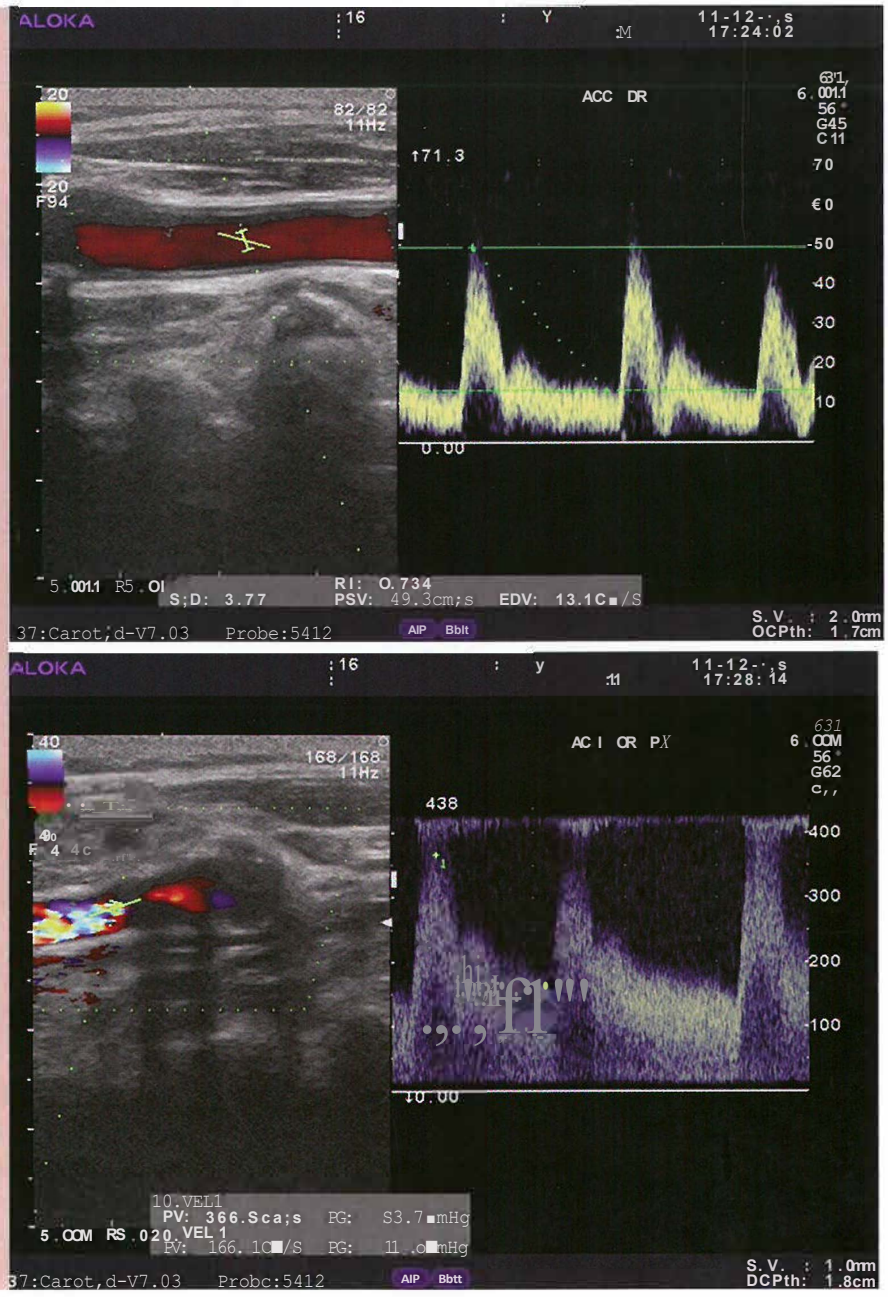
scăzut sau stenoze aortice strânse care reduc amplitudinea Vsist.max bilateral, stenoze severe sau ocluzii ale ACI care pot să genereze fluxuri compensatorii contralateral etc. Stadializarea stenozelor de ACI este redată în Tabelul 3 într-o formă revizuită în anul 201239 şi se bazea-

TABELUL 3. **Stadializarea stenozelor in artera carotidă** internă39

% stenozei	10-40%	50%	60%	70%	80%	90%	Ocluzie
\"aloarea de prag a \'sist.max		125		230			
\"aloarea medie a \'sist.max	≤160	210	240	330	370	Variază	
\'sist.max post-stenotic				c::50	<50	<30	
Flux colateral				±	+	+	+
\'diast.max			<100	>100			
Raportul carotidian	<2	≥2	c::2	>4	>4		

Vsist.max - viteza sistolică maximă în stenoză; *Vdiast.max* - viteza diastolică maximă în stenoză; raportul carotidian: Vsist.max în stenoză/Vsist.max în artera carotidă comună; vitezele sunt exprimate în cm/sec.

Figura 8. - Stenoza de arteră carotidă internă evaluată pe baza criteriilor de Doppler spectral. *Figura 8 a* - flux în artera carotidă comună (ACC) dreaptă cu Vsist.max = 50 cm/sec. *Figura 8 b* - flux turbulent, cu lărgirea ferestrei spectrale, Vsist.max = 366 cm/sec, Vdiast.max = 166 cm/sec şi un raport carotidian de viteze arteră carotidă internă (ACI)/ACC de 7.3. Confruntând aceste date cu criteriile din Tabelul 4 rezultă că gradul estimat al stenozei este de 70%.



a

b

ză, în principal, pe rezultatele studiilor NASCET, ECST şi ACAS[40-42]. Pe baza acestor criterii sensibilitatea şi specificitatea EV în detectarea stenozelor 2:70% ajunge la valori de 85-90%14,

În Figura 8 este exemplificat un caz de stenoză ACI care reduce lumenul vascular cu 70% pe baza parametrilor enumeraţi în Tabelul 4.

În cazul stenozelor strânse devine foarte importantă distincţia dintre subocluzie şi ocluzie. În astfel de situaţii poate fi foarte utilă aplicarea modului power Doppler şi evaluarea

gradului stenozei prin planimetrie (Figura 9). Examinarea poate fi extinsă prin evaluarea fluxului în artera cerebrală medie - prin intermediul Doppler-ului transcranian sau prin interogarea fluxului din artera oftalmică.

caţiile morfologiei plăcilor de aterom în apariţia ulterioară a accidentelor vasculare cerebrale au fost deja prezentate.

Revascularizarea stenozelor de ACI se poate realiza chirurgical, prin endarterectomie

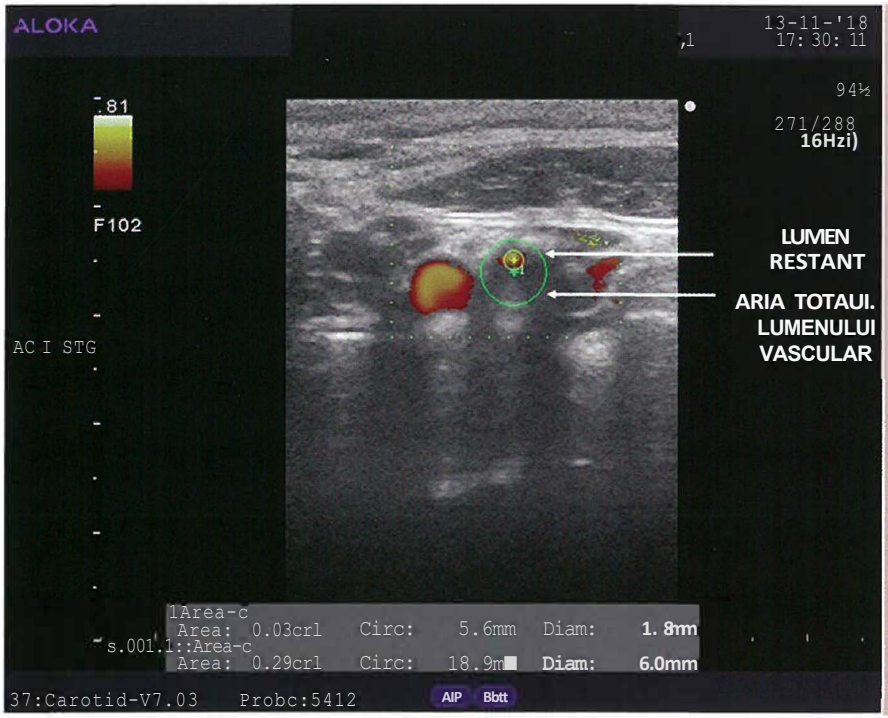


Figura 9. - Evaluarea unei stenoze severe de arteră carotidă internă prin power Doppler şi planimetrie. În Figura 9 se observă reperarea lumenului rezidual prin power Doppler. Stenoza este critică şi, în astfel de situaţii, scăderea Vsist.max poate conduce la subevaluarea gradului stenozei. Aria lumenului restant (0.03 cm^2) raportată la aria lumenului vascular (0.29 cm^2) indică o stenoză de 89%.

Decizia de a revascularizare o stenoză carotidiană asimptomatică reprezintă un subiect de dezbatere la ora actuală. Prin EV se urmăresc două aspecte: ritmul de creştere al stenozei şi aspectul plăcilor de aterom. La ora actuală se consideră că stenozele care progresează cu >20% în următoarele 6 luni de la prima evaluare se asociază cu risc crescut de accident vascular cerebral şi de alte evenimente cardiovasculare[43]. Asupra acestora se pot lua decizii analizate de medici neurologi, neuroradiologi şi chirurgi vasculari, în funcţie de situaţia particulară a fiecărui pacient. Dacă ritmul de progresie al unei stenoze este mai mic se recomandă ca reevaluarea ultrasonografică să aibă loc la interval de 12-18 luni. Impii-

şi intervenţional, prin angioplastie şi implantare de stent.

După endarterectomie pereţii vasului devin mai putin elastici şi se pot înregistra valori mai mari de Vsist.max decât cele care sunt de referinţă pentru ACI. Vsist.max de la care se suspectează o stenoză >60% este cuprinsă între 150-220 cm/sec[44]. Şi în cazul revascularizării intervenţionale cu implantare de stent Vsist.max poate creşte uşor în dreptul segmentului respectiv. În Figura 1O este prezentată o ACI stentată. Stenozele de grad înalt intrastent sunt indicate de o Vsist.max cuprinsă între 300 şi 350 cm/sec şi un raport carotidian de viteze >4-4.5. Reevaluarea ecografică a acestor pacienţi ar trebui să se efectueze la o lună, la

6 luni şi la 12 luni de la intervenţie, iar ulterior anual[45].

ARTERELE VERTEBRALE

Arterele vertebrale (AV) se vizualizează orientând transductorul plasat în dreptul ACC înspre posterior şi exterior. În majoritatea cazurilor una din arterele vertebrale este dominantă- cea stângă în 50% din cazuri[46], cealaltă AV putând fi hipoplazică (cu un diametru < 2.2 mm) sau chiar aplazică[14]. AV sunt divizate în patru porţiuni, dintre care trei sunt extraraniene: V0 - la ostium, VI - între V0 şi V2, V2 - la nivelul proceselor transverse vertebrale şi V3 - în spatele atlasului, orientată spre *foramen magnum*. V4 este segmentul intracranian al AV47, 48.

În mod normal fluxul din AV trebuie să fie de acelaşi sens cu acela din ACC, fapt care se poate constata atât în Doppler color cât şi spectral. Fluxul este de tip rezistenţă joasă, cu Vsis.max. variind între 20-60 cm/sec, cu valori mai mari în segmentele V0-VJ14, [46-48].

Stenozele sunt localizate, în marea lor majoritate, la originea AV. Din păcate acest segment poate fi vizualizat mai greu, în 65-85% din cazuri. În general se consideră că Vsist.max >I00 cm/sec reprezintă un bun indiciu de stenoză, mai ales dacă se asociază cu un flux post-stenotic în porţiunea V2. În caz de ocluzie a porţiunii V3 indicele de rezistenţă în segmentul V2 creşte, iar la evaluarea prin Doppler transcranian se poate identifica şi o inversare de flux în V4 a AV contralaterale[14].

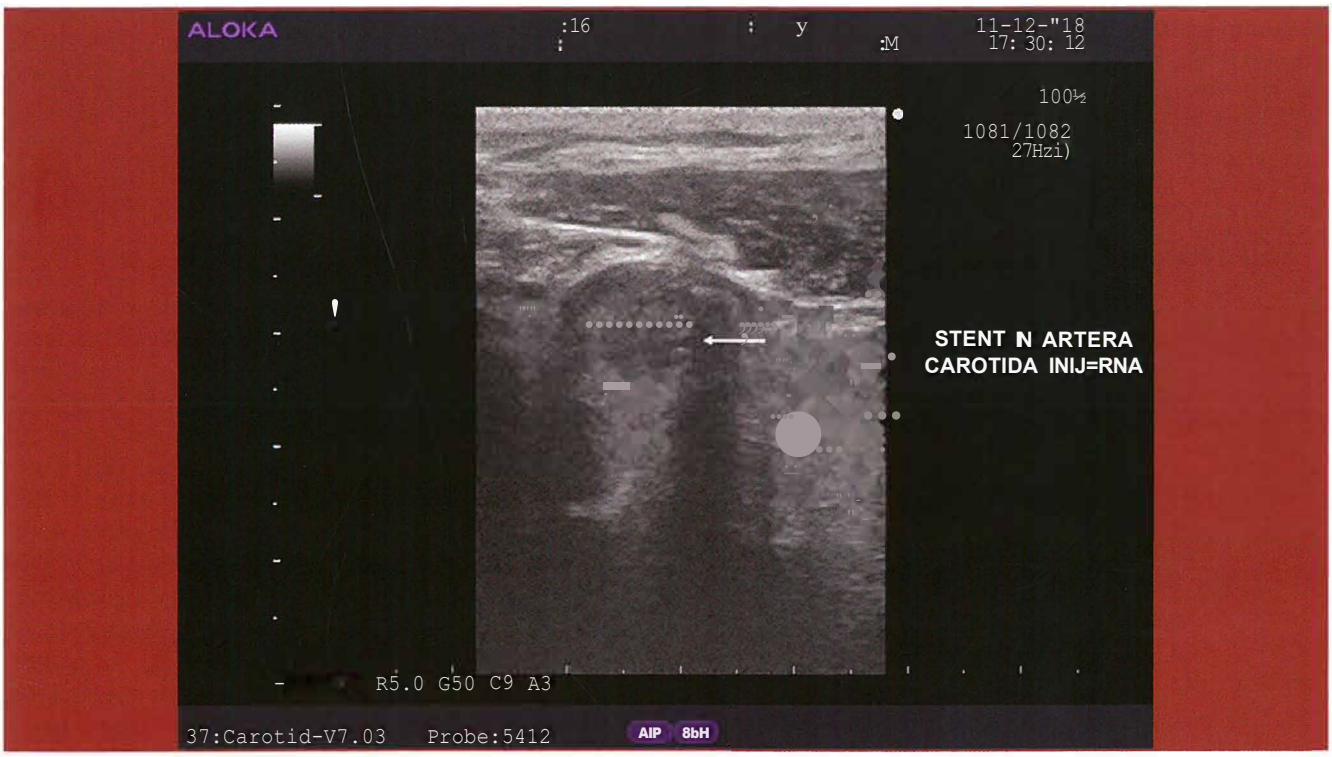


Figura 10. - Artera carotidă internă stentată.

ARTERELE MEMBRELOR SUPERIOARE ŞI INFERIOARE

ARTERELE MEMEBRELOR INFERIOARE

Arterele periferice sunt teritorii cu rezis-tenţă înaltă iar fluxul are aspectul descris în secţiunea introductivă, cu exemplificare în Figura 2.

La acest nivel ateroscleroza reprezintă principala patologie. Plăcile de aterom se pot dezvolta sau se pot complica până la inducerea unor stenoze semnificative hemodinamic sau a unor ocluzii *in situ* sau pot emboliza la distanţă. În Tabelul 4 sunt enumerate principalele indicaţii pentru EV în acest teritoriu vascular.

TABELUL 4. **Principalele indicaţii de evaluare ultrasonografică a arterelor periferice de membre inferioare**[14]

Simptome	- Claudicaţie intermitentă - Ischemie critică
Modificări la examenul clinic	- Deficite de puls - Sufluri arteriale
Monitorizare	- Post-operator - Post-intervenţional

Leziunile aterosclerotice sunt situate frecvent la nivelul ambelor membre inferioare, dar se pot distribui asimetric între acestea. Pentru a vizualiza corect fiecare segment arterial periferic este necesar un interval destul de lung de timp de examinare ultrasonografică, care poate varia între 30-45 min. În aceste condiţii se recomandă ca EV în sistem duplex să fie justificată de semne clinice şi de investigaţii de screening specifice bolii arteriale periferice, precum măsurarea indicelui gleznă-braţ. La pacienţii cu leziuni aterosclerotice importante examinatorii nu trebuie să omită evaluarea fluxului în artera femurală profundă care poate constitui o cale colaterală majoră. În ocluzii de arteră femurală comună sau de arteră iliacă externă fluxul din artera femurală profundă se poate inversa. De asemenea, merită să precizăm că teritoriul ilio-femural este cel mai frecvent afectat de ateroscleroză şi în cursul EV trebuie acordată o atenţie specială bifurcaţiei arterei femurale comune, precum şi arterei femurale superficiale în canalul adductorilor.

Criteriile ecografice de stenoză sunt cele prezentate în Tabelul 1 şi exemplificate în Figura 5a-c. În Tabelul 5 sunt prezentaţi parametrii specifici de stadializare a stenozelor pentru arterele membrelor inferioare. Dintre multiplele clasificări existente am ales-o pe cea despre care considerăm că discriminează cel mai bine şi mai simplu gradul stenozelor[49].

TABELUL **5. Criteriile ultrasonografice de stadializare a stenozelor arteriale la nivelul membrelor inferioare**[49]

Gradul stenozei	Vsist.max	Raportul de viteze
Flux normal	< 150	< 1.5:1
30-49%	150-200	1.5:1 - 2:1
50-74%	200-400	2: 1 - 4: I
>75-99'1%,	> 400	>4:1
Ocluzie	Fără semnal în Doppler color	-

Vsist.max - viteza sistolică maximă; raportul de viteze se calculează între Vsist.max în dreptul stenozei şi Vsist max într-un segment adiacent, situat proxima! de stenoză; vitezele sunt exprimate în cm/sec.

Conform datelor cuprinse în Tabel stenoza de arteră femurală superficială medie din Figura 5, care a indus un flux cu Vsist.max = 403 cm/sec şi un raport de viteze mult pe_ste 4, ar avea un grad cuprins intre 75-99%. In raport cu angiografia cu substracţie digitală sensibilitatea EC este de 85-90% pentru segmentele de la nivel femural în jos şi de doar de 72% pentru segmentele pelvine, în timp ce specificitatea este de 95% pentru depistarea stenozelor > 50%50_

Dacă leziunile stenozante beneficiază de o colateralizare bună Vsist.max în dreptul stenozei poate fi mai mică (fluxul din segmentele prestenotice scade odată cu creşterea fluxului prin colaterale), iar fluxul distal se poate apropia de configuraţia normală.

Revascularizarea leziunilor aterosclerotice de membre inferioare se poate realiza chirurgical şi intervenţional. În revascularizarea chirurgicală se poate recurge la grafturi venoase, grafturi protetice sau la soluţii mixte.

În timpul EV trebuie evitată compresia grafturilor venoase în porţiunile lor superficiale. Protocolul de examinare prevede inte-

rogarea următoarelor segmente: vasul nativ situat proximal de anastomoză, anastomoza proximală, graftul în 3-4 locuri - pentru a determina media Vsist.max la nivelul lui, anastomoza distală şi vasul nativ post-anastomotic distal.

Pentru stabilirea programului de monitorizare trebuie avut în vedere că majoritatea stenozelor de grafturi venoase se dezvoltă în primul an post-operator, de regulă la siturile de anastomoză sau în porţiunea medie a graftului. În aceste condiţii experţii propun o revizuire ultrasonografică la 3 săptămâni, la 6 şi la 12 luni post-operator şi apoi anual [14]. Pentru grafturile sintetice ritmul de urmărire este şi mai puţin clar stabilit. Întrucât acestea au un risc şi mai mare de obstruare se recomandă o evaluare imediat post-operator şi apoi regulat, timp de 2 ani - la 3 luni în primul an, la 6 luni în al doilea an. În practică, ritmul de urmărire ar trebui dictat de evoluţia clinică. Situaţiile care ar impune reintervenţie sunt:

- Vsist.max in graft <40-45 cm/sec;
- Stenoze >70% indicate de Vsist.max >250 cm/sec, Vdiast.max >20 cm/sec, raport de Vsist.max în stenoza/Vsist.max în restul graftului >3-3.5[51].

După revascularizarea intervenţională se recomandă reevaluare ecografică la 1 lună, la 6 luni şi ulterior anual sau la reapariţia simptomelor. Principalele criterii de stenoză în stent sunt:

- Stenoze >50% - raportul de viteze >2;
- Stenoze >80% - Vsist.max 275 cm/sec, raportul de viteze 3.5 [53].

Stenozele >50% ar necesita urmărire la 2-3 luni, pentru cele >80% trebuie luată în discuţie reintervenţia.

O altă patologie specifică arterelor extremităţii inferioare sunt anevrismele. Localizarea cea mai frecventă a anevrimelor de membre inferioare este la nivelul arterelor poplitee. Sunt definite de un diametru >7 mm. Anevrismele de arteră poplitee sunt bilaterale în 50-70% din cazuri şi se asociază cu anevrismele de aortă în 30-50% din cazuri54. În mod particular, ultrasonografia în sistem duplex are valoare diagnostică superioară arteriografiei, întrucât evidenţiază lumenul vasului în ansamblu şi lumenul restant în urma trombozării, în timp ce arteriografia poate confunda lumenul restant cu lumenul normal al vasului. În cazul anevrismelor complet trombozate arteriografia identifică doar deficitul de perfuzie, nu şi etiologia acestui deficit. Se recomandă ca anevrismele >30 mm să fie corectate chirurgical, iar cele mai mici de 20 mm şi netrombozate să fie supravegheate prin EV la 6 luni. În Figura 11 este prezentat un anevrism de arteră poplitee cu diametrul de 13 mm, cu tromboză subocluzivă care a generat un sindrom de ischemie subacută şi a necesitat intervenţie chirurgicală.

Figura 11. - Anevrism trombozat de arteră poplitee. În acest caz diametrul de 13 mm al arterei poplitee justifică diagnosticul de anevrism. În absenţa trombozei ar fi necesitat doar reevaluare periodică. Prezenţa trombozei subocluzive, care a fost răspunzătoare de un sindrom de ischemie subacută, a impus intervenţia chirurugicală în acest caz.

ARTERELE MEMBRELOR SUPERIOARE

Deşi la acest nivel tot patologia aterosclerotică este cea mai frecvent întâlnită, arterele de membre superioare pot fi afectate mai

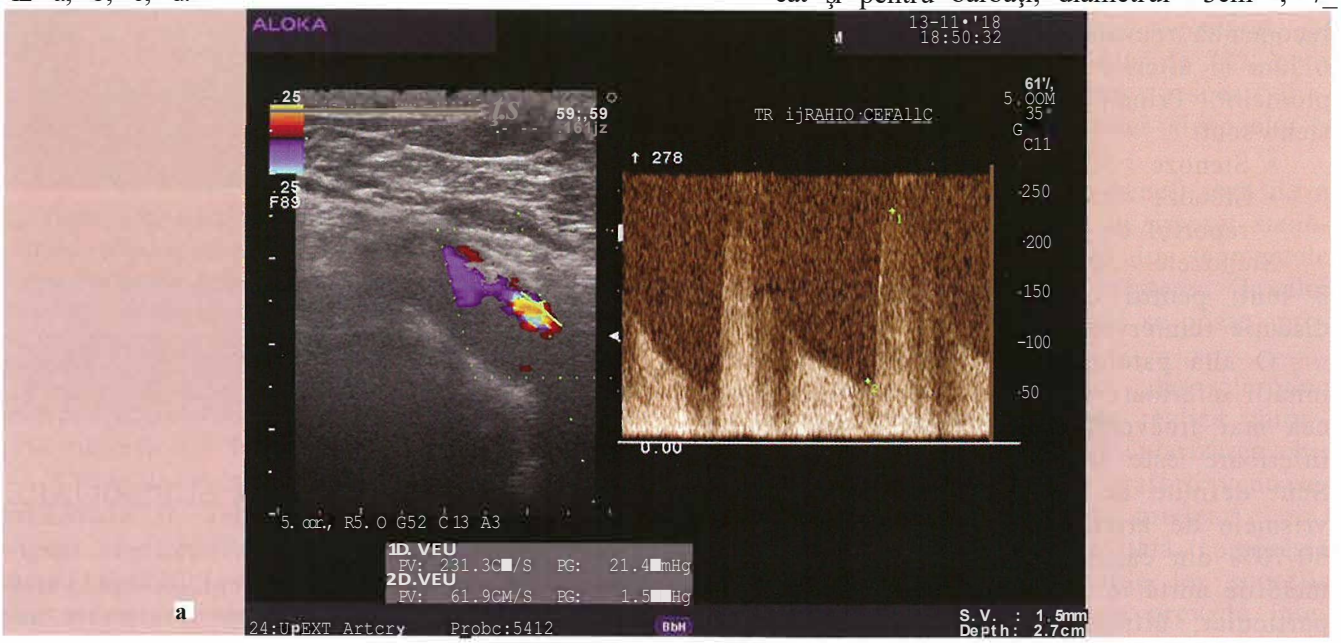
frecvent de vasculite (arterita cu celule gigante, boala Takayasu) şi, în mod specific, de sindromul de apertură toracică superioară care poate induce compresii cronice asupra arterei subclavii, cu dilataţii anevrismale secundare care se pot tromboza. Criteriile ecografice de stenoză sunt mai puţin standardizate ca în alte teritorii arteriale, dar se consideră că o Vsist.max >200 cm/sec este un indiciu bun de stenoză potenţial semnificativă hemodinamic. Întrucât interogarea ultrasonografică a arterei subclavii se efectuează mai dificil în porţiunea în care este acoperită de claviculă devin foarte importante semnele indirecte de stenoză în aval care includ şi evidenţierea fenomenului de furt vertebral. Stenozele situate proxima! de originea arterei vertebrale generează inversare de flux la nivelul acesteia în virtutea unui gradient presionai care dirijează sângele dinspre artera ver-tebrală înspre porţiunea post-stenotică a arterei carotide. Furtul vertebral poate fi permanent sau intermitent. În cazul stenozelor de trunchi brahiocefalic furtul poate să se producă şi la nivelul ACC, ACI şi ACE omolaterale, coree-tabii odată cu revascularizarea teritoriului brahio-cefalic, după cum ilustrează Figura 12 a, b, c, d.

AORTA ŞI RAMURILE SPLANHNICE

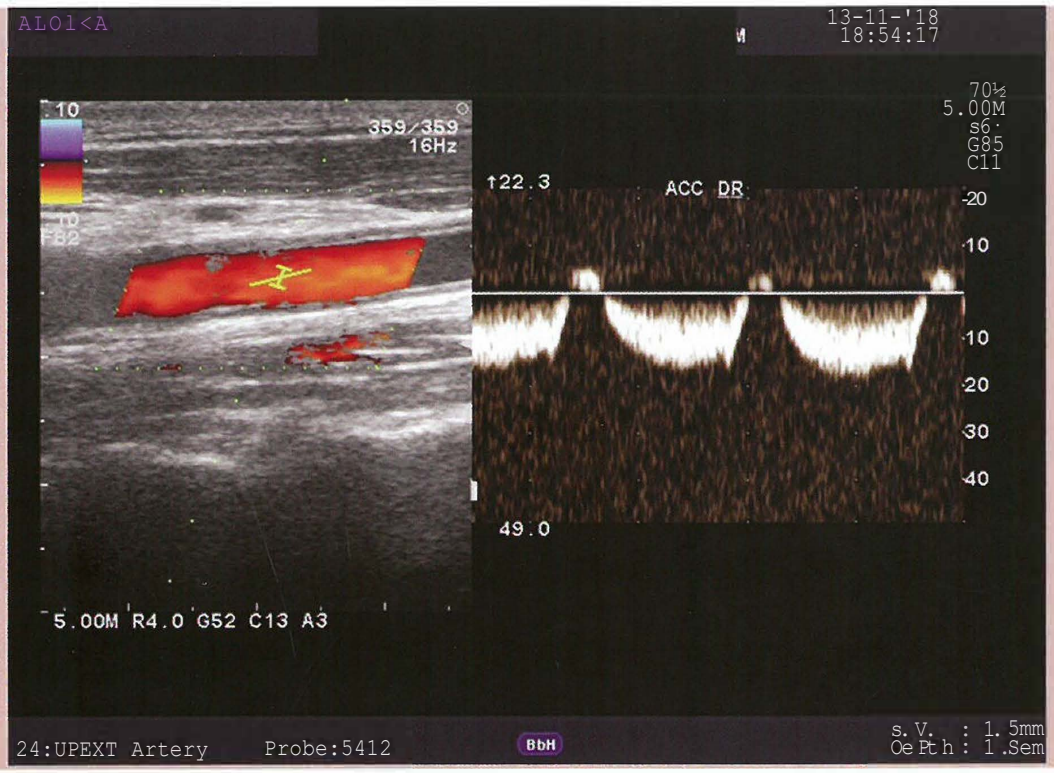
AORTA

Cea mai importantă indicaţie de efectuare EV la nivelul aortei o reprezintă screening-ul bolii anevrismale. Conform ghidurilor în vigoare se recomandă efectuarea o singură dată a unei ecografii vasculare cu viză pentru identificarea dilatării aortei abdominale, la femei sau bărbaţi cu vârsta cuprinsă între 65 şi 75 ani şi cu istoric de tabagism[55]. Scanarea aortei abdominale trebuie continuată întodeauna cu cea a arterelor iliace întrucât boala anevrismală de aortă se poate asocia cu dilatarea concomitentă a arterelor iliace. Se recomandă ca măsurarea diametrului antero-posterior al aortei să se efectueze în secţiune longitudinală, de la un perete extern la celălalt perete extern. Anevrismul de aortă se defineşte în raport cu segmentele implicate:

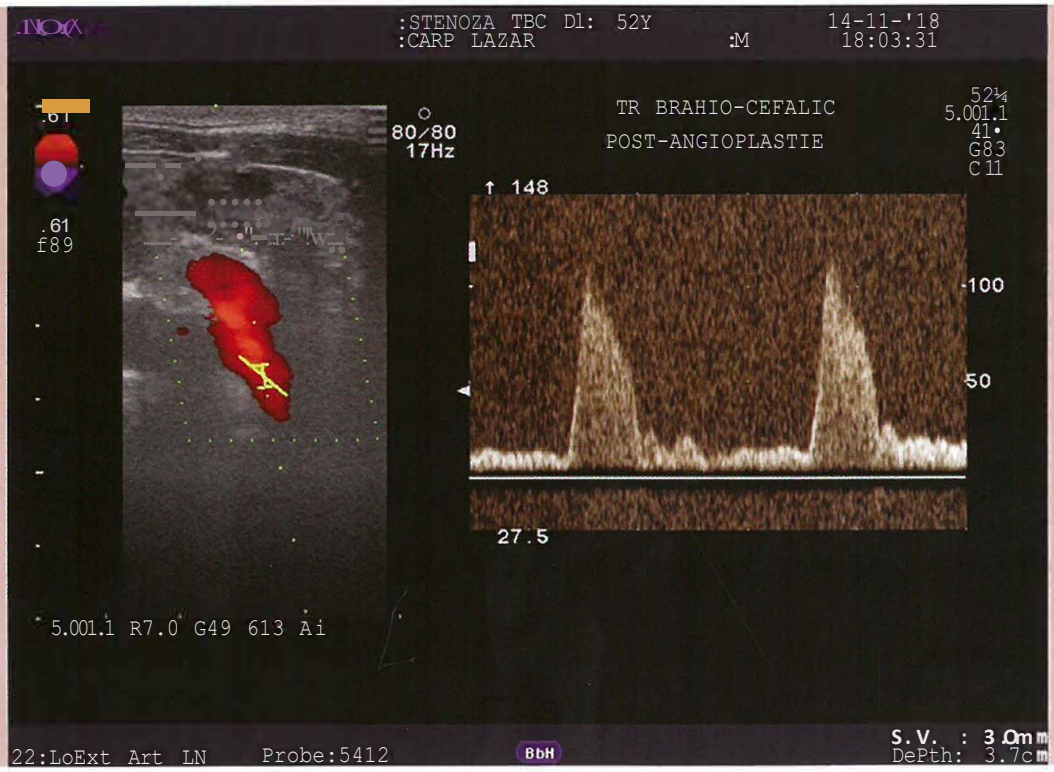
- Deasupra trunchiului celiac diametrul >3.1 cm - femei şi >3.9 cm - bărbaţi;
- În segmentul infarenal, atât pentru femei, cât şi pentru bărbaţi, diametrul >3cm[56, 57]



a


AL01<A
13-11-'18
18:54:17
359/359
16Hz
ACC DR
5.00M R4.0 G52 C13 A3
24:UPEXT Artery
Probe:5412
BbH
s.V. : 1.5mm
DePth: 1.5cm

b


:STENOZA TBC Dl: 52Y
:CARP LAZAR
:M
14-11-'18
18:03:31
TR BRAHIO-CEFALIC
POST-ANGIOPLASTIE
80/80
17Hz
5.001.1 R7.0 G49 613 Ai
22:LoExt Art LN
Probe:5412
BbH
S.V. : 3.0mm
DePth: 3.7cm

c

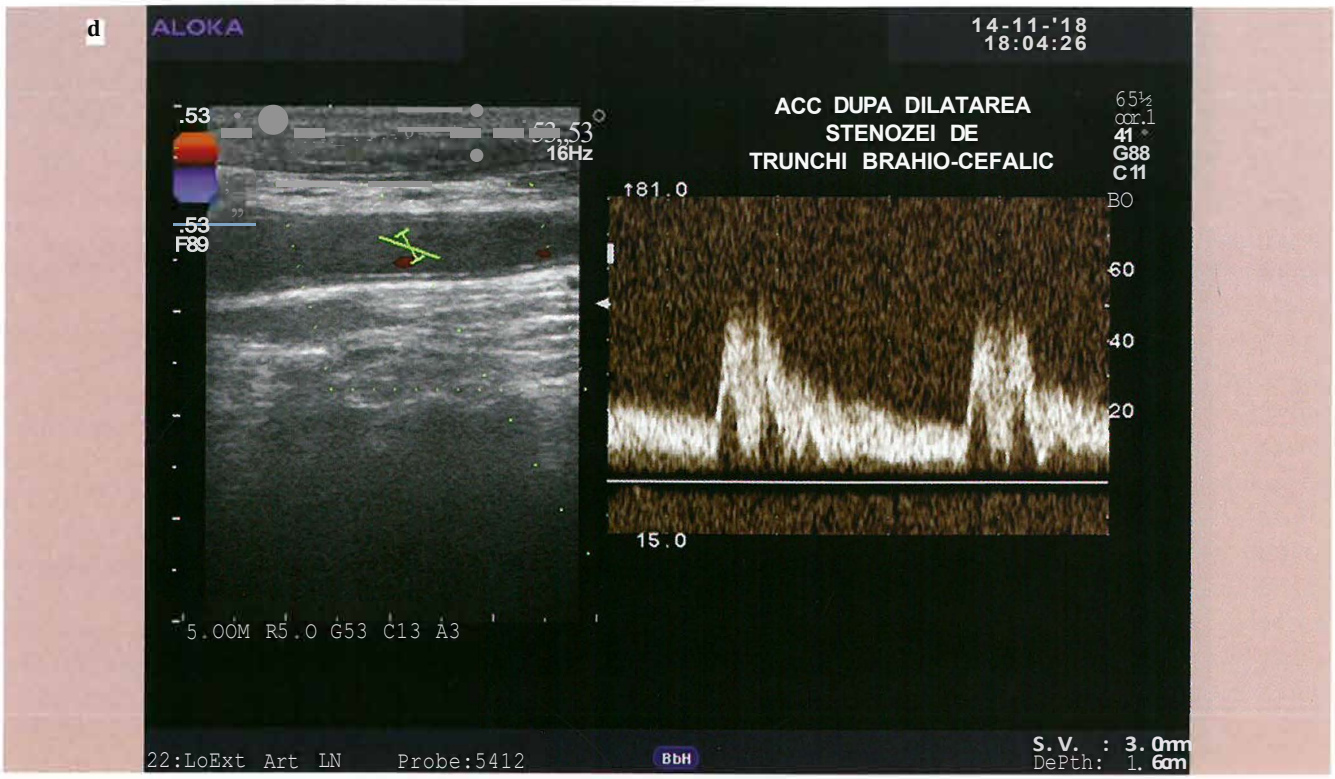


Figura 12. - Stenoză de trunchi brahio-cefalic. *Figura 12 a* - stenoză potenţial semnificativă hemodinamic în trunchiul brahio-cefalic, cu Vsist.max = 231 cm/sec. *Figura 12 b* - furt în artera carotidă comună omolaterală prin prezenţa de flux inversat în diastolă. *Figura 12 c* - revenirea la viteze normale după stentarea stenozei de trunchi brahio-cefalic. *Figura 12 d* - dispariţia fenomenului de furt în artera carotidă comună după dilatarea stenozei de trunchi brahio-cefalic obiectivată prin semnal spectral normal.

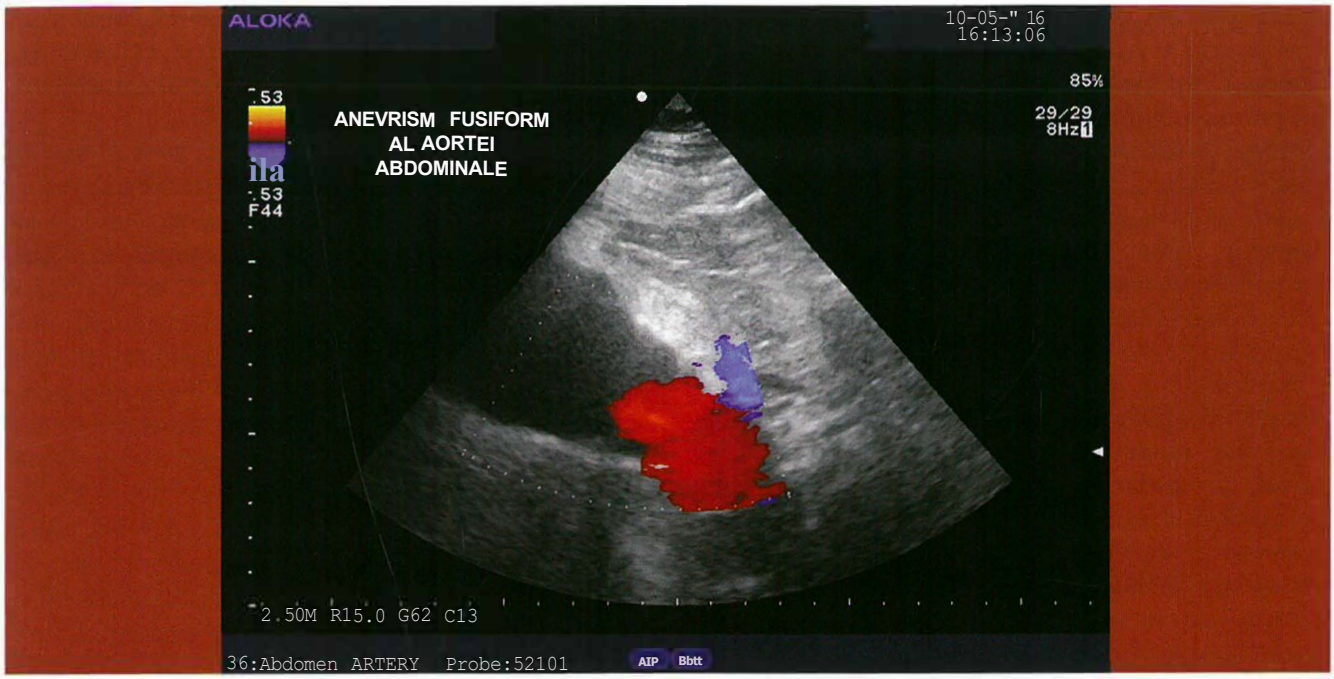
Raportul referitor la un anevrism de aortă abdominală trebuie să includă date care să precizeze forma lui (fusiform sau sacciform), localizarea, diametrul maxim, localizarea (dacă se află în dreptul emergenţei arterelor renale sau nu) şi prezenţa sau absenţa trombozei (Figura 13 a şi b).

RAMURILE SPLANHNICE

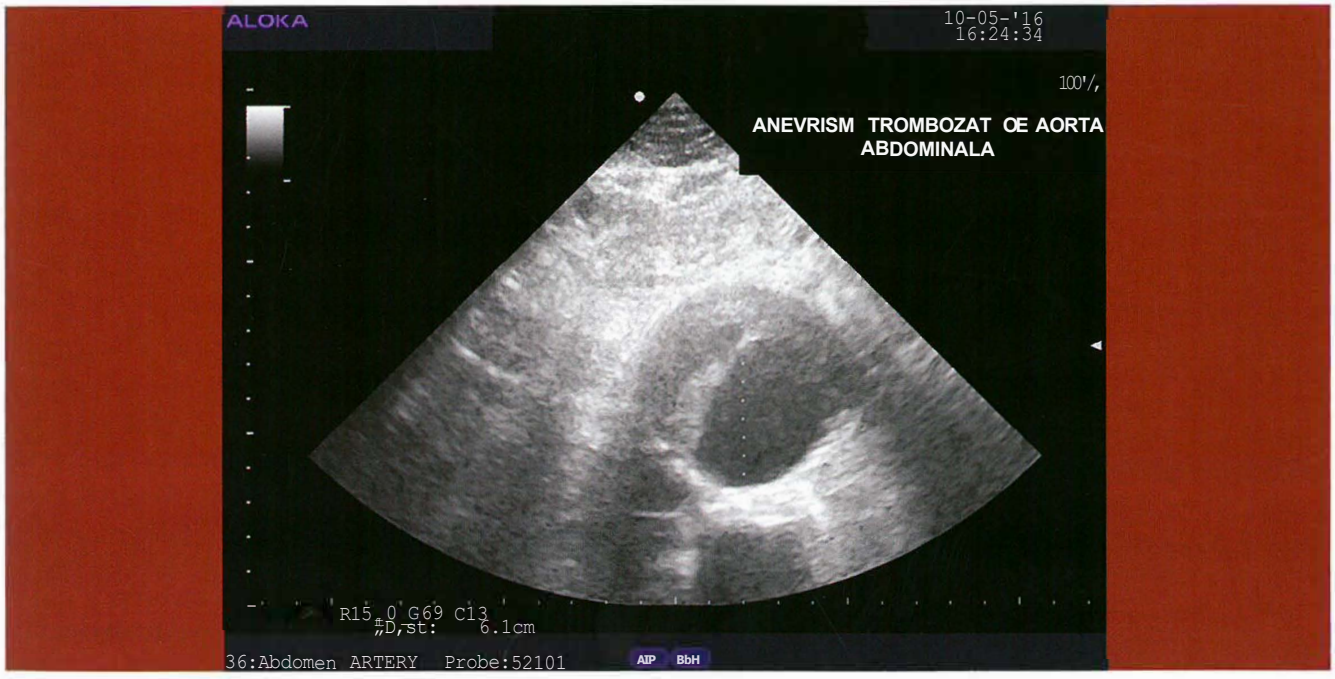
La nivelul ramurilor splanhnice, adică al arterelor care deservesc tubul digestiv - trunchi celiac, arteră mezenterică superioară, arteră mezenterică inferioară, precum şi la nivelul arterelor renale este importantă depistarea stenozelor pe baza criteriilor reprezentate de Vsist.max şi de raportul de viteze sistolice maxime de la nivelul stenozei faţă de acelaşi parametru măsurat în aorta abdominală adiacentă. Pentru trunchiul celiac şi arterele renale Vsist.max >180 cm/sec şi un raport >3.5 sunt înalt sugestive pentru o stenoză potenţial semnificativă hemodinamic, în timp ce stenozele de arteră mezenterică superioară sunt definite de Vsist max >280 cm/sec[6], 58.

COMPLICAŢIILE DE ABORD VASCULAR

Numărul în creştere de proceduri diagostice şi terapeutice endovasculare din ultimul dece-



a



b

Figura 13. - Anevrism de aortă abdominală. *Figura 13 a* - secţiune longitudinală care indică trecerea de la diametrul nonnal la diametrul dilatat al aortei abdominale. *Figura 13 b* - secţiune transversală care evidenţiază o dilatare a aortei abdominale şi prezenţa trombului pe peretele anterior.

niu a condus la o rată de apanţ'e din ce în ce mai mare a complicaţiilor vasculare asociate acestora, dintre care cele mai frecvent întâlnite în practică sunt: hematoamele, pseudoanevrismele şi fistulele arteriovenoase. Mai rar pot să apară hemoragii retroperitoneale, tromboze şi disecţii arteriale, ateroembolii şi tromboze venoase profunde. Ultrasonografia vasculară are un rol important atât în diagnosticarea acestor complicaţii cât şi în tratamentul unora dintre ele[7], [14].

Ca urmare a injuriei peretelui arterial după puncţie, în anumite condiţii, o cantitate variabilă de sânge disecă ţesuturile din jur formând un *hematom.* Dacă se închide rapid defectul de perete arterial rezultat în urma puncţiei, hematomul se autolimitează şi se trombozează (Figura 14). Dacă persistă comunicarea cu artera nativă, hematomul rămâne alimentat şi crează un pseudoanevrism (fals anevrism).

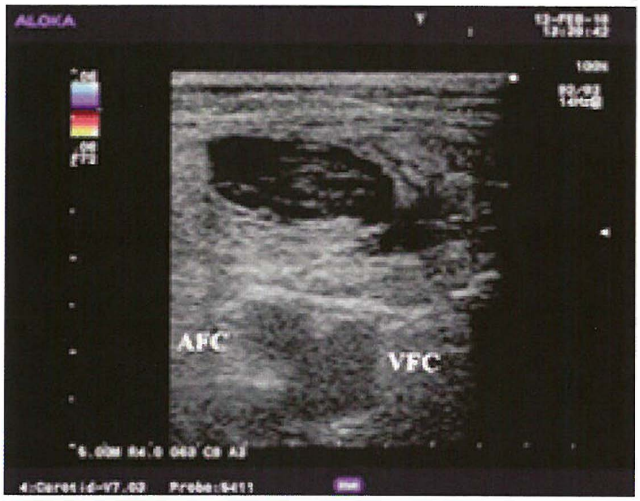


Figura 14. - Hematom complet trombozat la locul puncţiei arterei femurale comune, situat anterior de pachetul vascular, fără semnal la interogarea Doppler color.
MFC, artera femurală comună
VFC, vena femurală comună

Ultrasonografia Doppler este metoda imagistică de elecţie pentru diagnosticul acestei complicaţii[7], [14]. Tomografia computerizată cu contrast se utilizează rar în practică, doar dacă evaluarea Doppler are un rezultat echivoc sau există suspiciunea unui hematom retroperitoneal.

Pseudoanevrismul este cea mai frecventă complicaţie de abord vascular în practica clinică şi reprezintă un defect de perete arterial care implică toate straturile peretelui, cu crearea unei false cavităţi delimitată de ţesuturile moi din jur. Se asociază cu risc semnificativ de expansiune, compresie arterială extrinsecă, ruptură, embolizare şi infecţie. Frecvenţa acestei complicaţii este mai mare după proceduri intervenţionale terapeutice comparativ cu angiografiile diagnostice (5,5% faţă de 0,2%)59. Tehnica inadecvată de puncţie arterială, folosirea unor teci de mari dimensiuni, accesul arterial dificil, compresia inadecvată postprocedurală, procedurile lungi şi tratamentul anticoagulant sunt factorii care favorizează apariţia acestor complicaţii.

Diagnosticul pseudoanevrismului are la bază un indice mare de suspiciune clinică, durerea, prezenţa unui suflu vascular nou apărut sau/şi a unei mase pulsatile la locul puncţiei arteriale fiind de obicei elementele care conduc la solicitarea unui examen Doppler vascular la pacienţii la care s-a realizat un abord arterial.

Diagnosticul ultrasonografie se bazează pe evidenţierea extravazării sângelui într-o cavitate delimitată de ţesuturile moi din jur, cu vizualizarea fluxului la nivelul comunicării dintre arteră şi cavitatea nou formată. Pseudoanevrismul are două componente: un tract prin care se realizează comunicarea dintre artera nativă şi ţesuturile din jur - gâtul pseudoanevrismului şi colecţia sangvină extravasculară bine delimitată - sacul pseudoanevrismului[7]. Examinarea se efectuează iniţial în mod bidimensional - se poate evidenţia prezenţa colecţiei extravasculare pulsatile cu conţinut transonic sau cu ecogenitate mixtă în funcţie de existenţa şi extensia trombozei din interiorul sacului pseudoanevrismului. Uneori, la nivelul bifurcaţiei arterei femurale comune

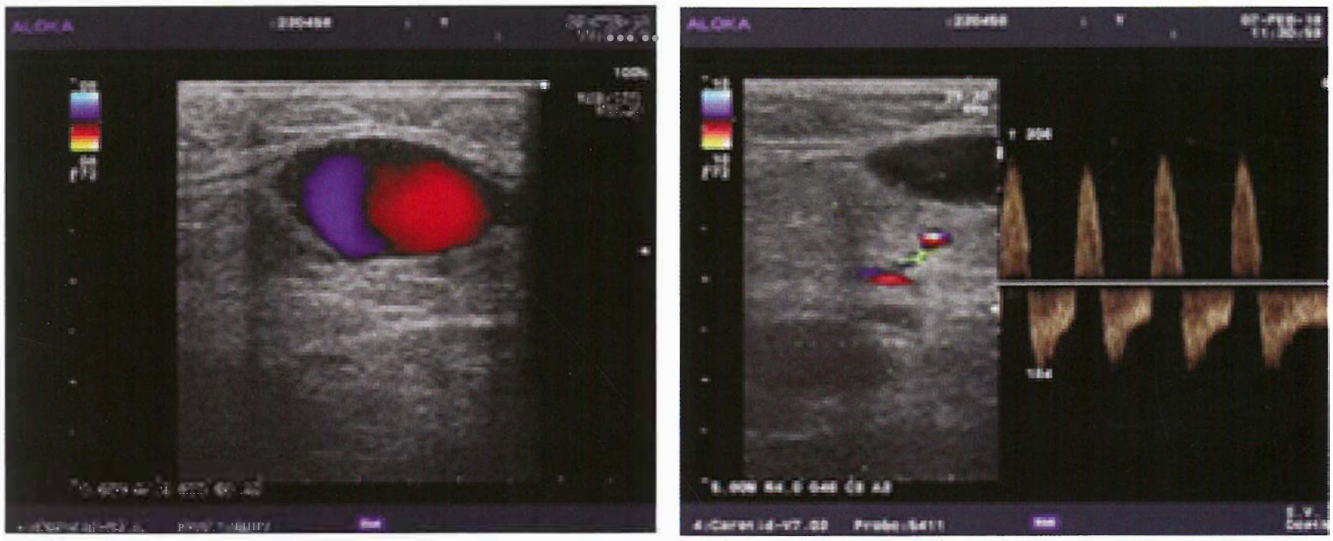
localizarea colecţiei extravasculare poate fi posterioară, mai greu de identificat.

Evaluarea în mod Doppler color şi spectral permite identificarea fluxului la nivelul arterei native la locul abordului vascular, a colecţiei extravasculare situate de cele mai multe ori anterior de arteră şi a comunicării dintre ele. În mod caracteristic, la nivelul sacului anevrismal aspectul Doppler color este de flux bidirecţional, care se învârte în cavitatea nou formată - semnul *yin-yang* (Figura 15). Obţinerea fluxului Doppler spectral la nivelul comunicării este foarte imftortantă, aspectul acestuia fiind patognomonic 0: aspect de flux *„du-te vino"* cu componentă sistolică dinspre artera nativă către sacul pseudoanevrismului, de obicei cu velocitate mare şi componentă diastolică dinspre colecţia extravasculară înapoi în artera nativă, cu velocitate mai mică.

luţia în timp este impredictibilă, ceea ce implică găsirea unor soluţii terapeutice eficiente.

Aspectul ecografic al pseudoanevrismului oferă date referitoare la posibilitatea de închidere după refacerea pansamentului compresiv sau compresie cu sonda. În cazul în care canalul de comunicare este îngust, lung şi la Doppler spectral se înregistrează flux cu velocităţi mari de curgere există şanse mai mari ca pseudoanevrismul să se închidă mai repede decât în cazul în care sacul pseudoanevrismului este aproape de artera sursă şi comunicarea este mai largă, cu volum mai mare. În plus, ultrasonografia permite urmărirea în dinamică a gradului de tromboză existentă în sacul anevrismal şi aprecierea eficienţei compresiei în evoluţie.

Compresia cu sonda, ghidată ultrasonografie, poate conduce într-un interval variabil



a b

Figura 15. - Pseudoanevrism la locul puncţiei arterei femurale comune postcoronarografie. *15 a* - Examinare Doppler color - se vizualizează fluxul bidirecţional la nivelul sacului pseudoanevrismului (semnul yin-yang). *15 b* - Examinare Doppler spectral - flux sistolo-diastolic înregistrat la nivelul comunicării.

Există mai multe opţiuni de tratament: observaţia clinică, refacerea pansamentului compresiv, compresia ghidată ultrasonografie, injectarea de trombină şi repararea chirurgicală. Unele pseudoanevrisme de dimensiuni mlcl (<2-3 cm) se pot tromboza spontan, dar evo-

de timp la trombozarea sacului anevrismal. Această procedură necesită compresia continuă succesivă de câte IO minute, repetată până la 60 de minute, cu presiune suficient de mare încât să permită întreruperea fluxului la nivelul comunicării şi necesită anestezie locală. Rata

de succes raportată în literatură este de 63-88%, manevra fiind uneori însoţită de durere şi reacţii vaso-vagale importante[6 1]. duce în timp insuficienţă cardiacă. În momentul acut se poate încerca închiderea fistulei prin compresie ghidată ultrasonografie dar metoda

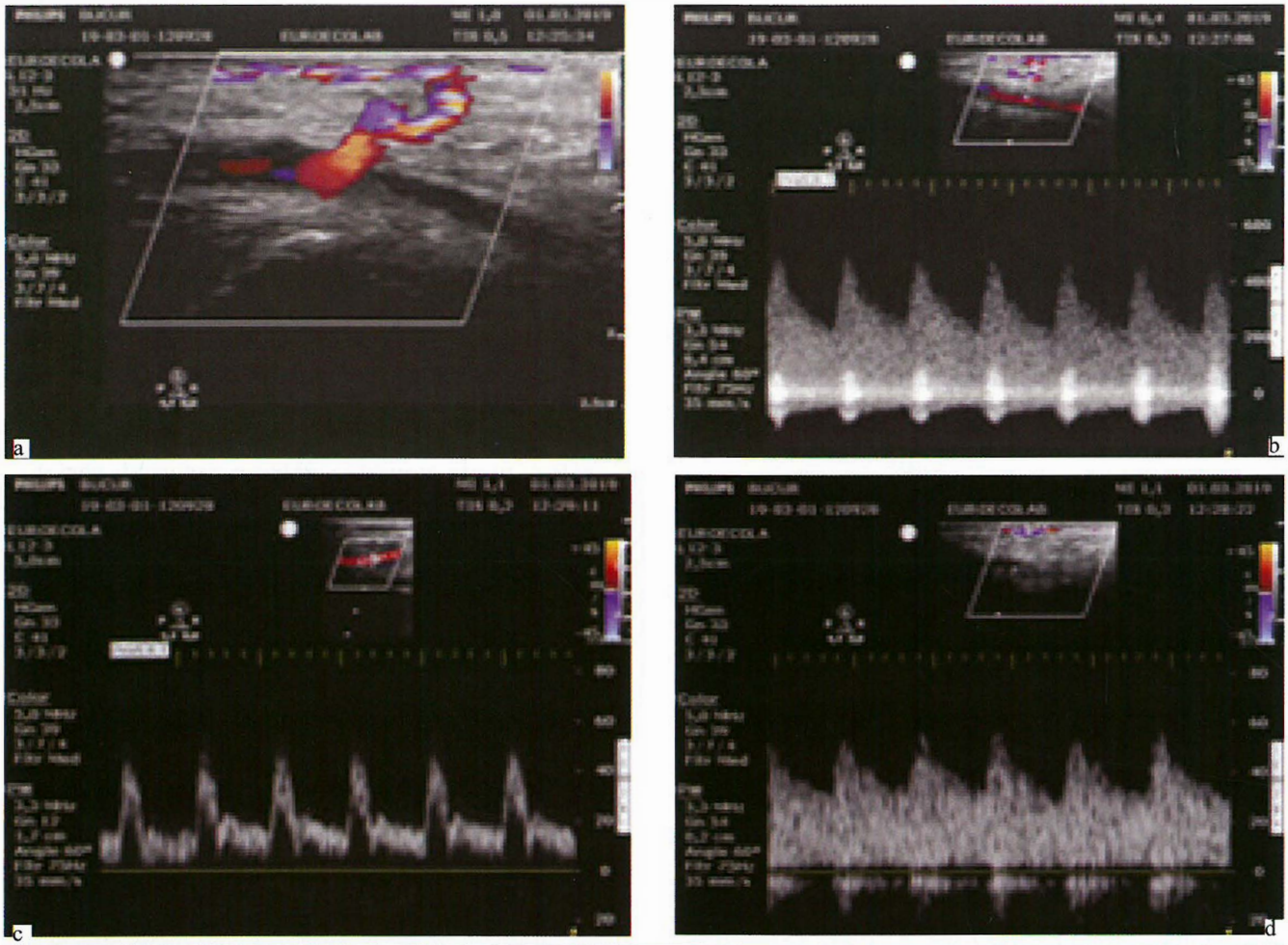


Figura 16. - Evaluare Doppler color şi spectral la nivelul arterei radiale la un pacient cu puncţie arterială la acest nivel în urmă cu 24 de ore. *16 a* - Se vizualizează turbulenţă la Doppler color cu traiect vizibil în afara arterei radiale spre o venă superficială. *16 b* - La nivelul comunicării se înregistrează flux poppler spectral sistolodiastolic cu velocitate mare - 5 m/s. *16 c* - La nivelul arterei radiale - flux cu rezistenţă scăzută, cu componenta diastolică anterogradă. *16 d.* La nivelul venei superficiale se vizualizează flux arterializat.

Majoritatea fistulelor arteriovenoase iatrogene pot fi tratate conservator şi până la o treime se închid într-un interval de timp variabil, până la un an. Intervenţia este de obicei recomandată doar dacă fistula îşi creşte volumul în timp sau devine simptomatică prin ischemie a membrului afectat sau are volum mare şi pro- are o rată mare de eşec, mai ales în prezenţa unor traiecte fistuloase largi, scurte sau în fistulele mai vechi de o lună sau cu volum mare. La nevoie, închiderea fistulelor se face chirurgical sau intervenţional prin implantarea unor stenturi acoperite la nivelul arterei sau emboizarea unor dispozitive tip *coii* sau „dopuri"

vasculare *(vascular plugs),* dacă aceste proceduri sunt fezabile din punct de vedere tehnic. O altă metodă terapeutică mai eficientă este reprezentată de injectarea de trombină în sacul anevrismal ghidată ultrasonografie (0,5-1 ml trombină 1000 Ulmi). Există studii relativ mici care confirmă eficienţa acestei proceduri, cu o rată de succes >95%[62]. Complicaţiile sunt reprezentate de tromboza arterei native şi/sau a venei din vecinătate dar şi de repermeabilizarea tardivă a pseudoanevrismului în 6% dintre cazuri. Injectarea de trombină nu este recomandată pentru pseudoanevrismele de la nivelul membrelor superioare[14]. O altă tehnică minim invazivă de închidere a pseudoanevrismelor se bazează pe injectarea ghidată ultrasonografie a unei cantităţi mici de soluţie salină para-anevrismal, pentru a produce un edem tisular care să comprime canalul de comunicare dintre artera nativă şi sacul pseudoanevrismului, urmată de 5 minute de compresie. Eficienţa metodei este mai mare decât a compresiei ghidate ultrasonografie şi metoda este lipsită de riscul producerii unor reacţii vasovagale.

Fistula arterio-venoasă este o complicaţie mult mai rară decât pseudoanevrismul, cu o incidenţă sub 0,9%[59] care presupune crearea unei comunicări anormale între o arteră şi o venă adiacentă. Tabloul clinic este de obicei similar, cu durere locală şi pulsaţii ale ţesuturilor din jur, dar uneori poate fi palpat freamăt la nivelul comunicării.

Ecografia vasculară permite stabilirea diagnosticului prin evidenţierea fluxului turbulent continuu, cu velocitate mare, din arteră către vena adiacentă şi semnele indirecte la nivelul vaselor implicate. Artera care alimentează fistula are în amonte un semnal cu aspect de flux de rezistenţă scăzută, cu velocitate mare şi flux diastolic amplu, în timp ce vena în aval de comunicare are un flux arterializat cu velocitate mare (Figura 16). Vitezele mari de curgere la nivelul comunicării în cazul fistulei produc o pulsatilitate a ţesuturilor din jur care se traduce într-un semnal Doppler color caracteristic, de „zgomot în ţesuturi" care sugerează prezenţa fistulei.

VENELE PROFUNDE

Venele sunt vase cu rezistenţă scăzută, de capacitanţă, care acomodează aproximativ 60-70% din volumul sanguin şi îşi pot creşte mult calibrul, constituind un adevărat rezervor de sânge, cu rol important în reglarea debitului cardiac şi în termoreglare. Sistemul venos este compus din *venele centrale* (din torace şi abdomen) şi *venele periferice* (profunde şi superficiale). O bună cunoaştere a anatomiei sistemului venos profund este o condiţie necesară oricărui medic care efectuează această explorare, întrucât există numeroase variante anatomice care pot ridica probleme.

Din punct de vedere anatomic şi funcţional, o caracteristică importantă a venelor este reprezentată de existenţa valvulelor venoase care direcţionează fluxul de sânge dinspre sistemul superficial spre cel profund şi dinspre caudal spre cranial. Valvulele sunt în număr variabil inter-individual, sunt mai multe în venele periferice distale, numărul lor scade cu cât ne apropiem de venele centrale şi lipsesc în venele iliace comune şi vena cavă inferioară.

Întoarcerea venoasă este influenţată nu numai de buna funcţionare a valvulelor ci şi de respiraţie, schimbarea de postură şi fazele ciclului cardiac. În inspirul normal volumul venelor intratoracice creşte şi presiunea la acest nivel scade, cu creşterea întoarcerii venoase în venele de la nivelul membrelor superioare şi extremităţii cefalice. Modificările induse de respiraţie sunt diferite pentru venele situate în abdomen şi la nivelul membrelor inferioare, deoarece coborârea diafragmului creşte presiunea intraabdominală şi scade întoarcerea venoasă. Efectele respiraţiei sunt vizibile ca modificări fazice ale fluxului Doppler în venele profunde proximale ale membrelor superioare şi inferioare.

Modificările de volum ale cordului drept în cursul ciclului cardiac influenţează aspectul fluxului Doppler la nivelul venelor situate în torace şi al venelor proximale ale membrelor

superioare. Astfel, contracţia atriului drept conduce la apariţia refluxului venos la nivelul acestor vene (dată fiind lipsa valvulelor în vena cavă) în timp ce contracţia ventriculului drept va produce o creştere a fluxului către atriul drept cu scădere progresivă a acestuia în cursul diastolei şi creştere bruscă de scurtă durată în momentul deschiderii valvei tricuspide (Figura 17). Fluxul în venele membrelor inferioare şi în venele periferice ale membrelor superioare nu este influenţat semnificativ de fazele ciclului cardiac.

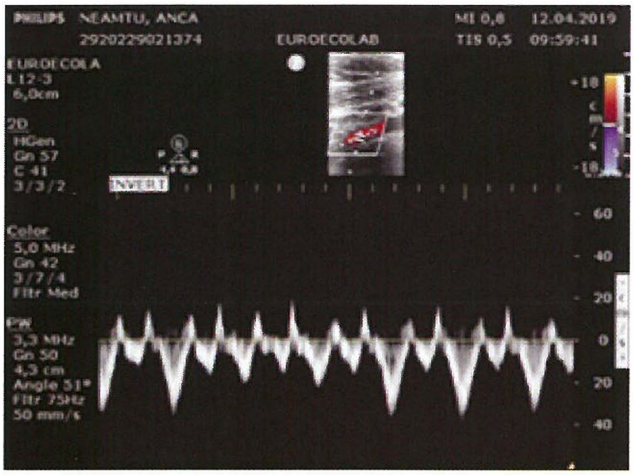


Figura 17. - Aspect Doppler spectral normal al fluxului în vena subclavie stângă caracterizat de prezenţa pulsatilităţii cardiace (flux bifazic cu reflux datorat contracţiei atriului drept - săgeată) şi a variaţiei în funcţie de fazele respiraţiei (creşterea fluxului în inspir).

Aceste modificări normale ale fluxului venos trebuie avute în vedere când examinăm un pacient cu patologie venoasă, întrucât bolile venelor produc alterarea fluxului Doppler înregistrat la nivelul acestora. Existenţa unui obstacol la întoarcerea venoasă se evidenţiază prin pierderea modificărilor fazice ale fluxului Doppler cu respiraţia sau în cursul ciclului cardiac iar incompetenţa valvulelor venoase se manifestă prin apariţia refluxului venos patologic în examinare Doppler color şi spectral.

Deşi ecografia vasculară ajută la stabilirea diagnosticului în majoritatea patologiilor venoase, vom discuta în continuare doar rolul acesteia în diagnosticul trombozei venoase profunde (TVP), o entitate frecventă în practica clinică, care necesită un diagnostic precis şi un tratament prompt.

Ecografia vasculară a înlocuit în mare parte venografia în diagnosticul trombozei venoase profunde simptomatice, cu o sensibilitate de 90% şi o specificitate de 95%8, fiind metoda imagistică de primă linie[11]. Ecografia ajută de asemenea la urmărirea în evoluţie a acestor pacienţi şi la evaluarea sindromului posttrombotic.

Tromboza venoasă profundă afectează de obicei membrele inferioare, însă în ultimii ani, în contextul utilizării pe scară largă a cateterelor centrale şi a sondelor de cardiostimulare, a crescut incidenţa TVP a membrelor superioare. Pentru examinarea membrelor inferioare este recomandat ca ori de câte ori este posibil să examinăm pacientul cu membrele inferioare în poziţie declivă: Trendelenburg inversată, cu picioarele la marginea patului sau în ortostatism pentru o umplere mai bună a venelor şi o vizualizare adecvată. Aspectul normal al venelor în mod bidimensional este caracterizat prin prezenţa pereţilor subţiri, netezi, care nu se disting de ţesuturile din jur şi a lumenului anecogen. Contrastul spontan poate fi prezent la nivelul valvulelor sau la vărsarea unor vene colaterale în trunchiul venos principal, dar şi în situaţiile în care există stază venoasă, la femeile însărcinate, după ortostatism prelungit sau poziţie şezând prelungită. Prezenţa contrastului spontan nu împiedică colabarea venei la compresia cu sonda şi dispare la accelerarea fluxului prin manevre de compresie în amonte.

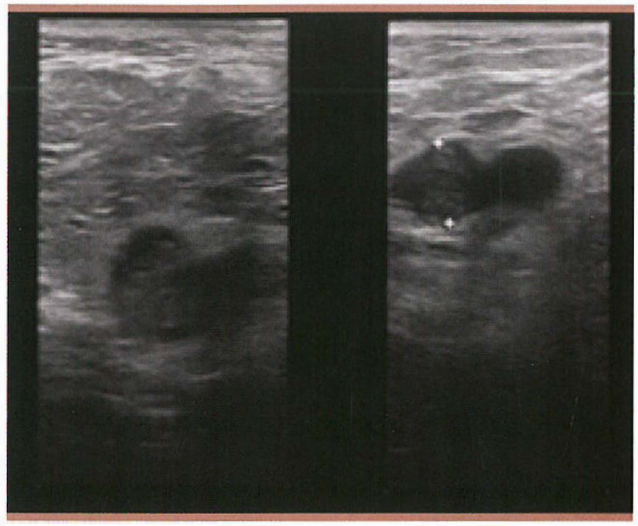
DIAGNOSTICUL ULTRASONOGRAFIC AL TROMBOZELOR VENOASE PROFUNDE

Acest diagnostic se bazează în EV pe semne directe şi indirecte (Tabelul 6). Cel mai important semn de TVP este lipsa de compre-

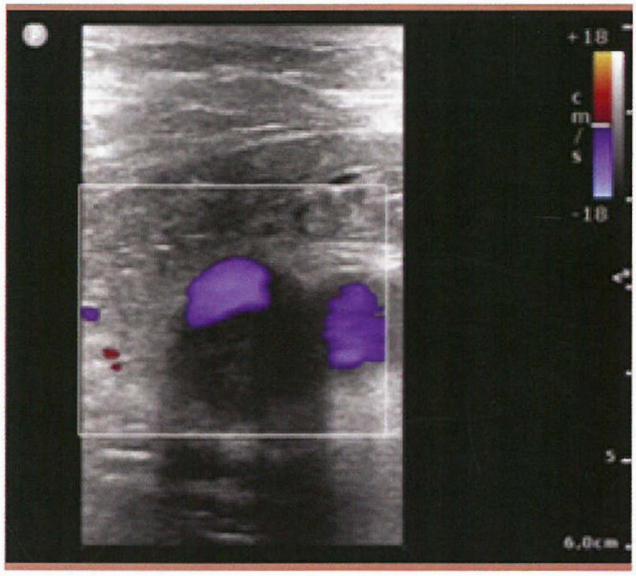
TABELUL 6. **Semne de tromboză venoasă profundă în ecografia vasculară**

Semne directe	Semne indirecte
Lipsa de compresibilitate a venei	Contur circular pe secţiune transversală
Creşterea diametrului venei (comparativ cu artera vecină şi cu vena contralaterală)	Lipsa variatiilor diametrului cu poziţia şi manevrele dinamice sau variaţii mult diminuate (<50%)
Prezenţa materialului trombotic în venă	Valvule îngroşate, imobile
Lipsa fluxului Doppler color/spectral	Prezenţa circulaţiei colaterale

sibilitate a venei sub sondă. Practic, diagnosticul de tromboză poate fi exclus doar dacă la manevra de compresie efectuată corect, în ax scurt, vena dispare complet. Pentru a ne asigura că manevra de compresie este efectuată eficient trebuie ca pereţii arterei care însoţeşte vena să se deprime uşor sub sondă. Compresia trebuie efectuată în ax scurt, pe toată lungimea venei, din 2 în 2 cm. Prezenţa ecourilor fixe intraluminale, a materialului trombotic în lumen şi lipsa semnalului Doppler sunt semne ajutătoare, supuse însă erorilor de reglare a imaginii (folosirea unui *gain* 2D sau color inadecvat sau a unei scale de velocităţi prea mari). Originea trombului este de obicei într-un segment unde există stază venoasă (de exemplu la baza unei valvule) însă, odată format, trombul se propagă de-a lungul lumenului venos afectând segmentele adiacente. Tromboza poate fi ocluzivă, trombul ocupând tot lumenul venos sau neocluzivă, cu lumen restant permeabil. Ecogenitatea trombului depinde de vechimea acestuia: în primele 24 de ore trombul este hiperecogen omogen apoi în primele zile este de obicei hipo- sau anecogen (Figura 18), apoi devine hiperecogen neomogen. Există o mare variabilitate, mai ales la debut, în ceea ce priveşte ecogenitatea trombului, de aceea estimarea vechimii trombozei este dificilă dacă ne bazăm doar pe acest criteriu. Un element ajutător este reprezentat de diametrul venei, care în TVP acute (în primele



a



b

Figura 18. - Evaluare prin ecografie vasculară a unei paciente cu TVP recentă de membru inferior stâng (în primele 10 zile de la apariţia simptomelor). *18 a* - Se observă material hipoecogen la nivelul venei femurale comune stângi care este dilatată şi nu se comprimă complet sub sondă (diametrul după compresie 1,4 cm). *18 b* - La examinarea Doppler color se observă defect de umplere a lumenului venei, cu mic canal circulat periferic.

2 săptămâni) este de obicei mult crescut, fiind cel puţin dublu faţă de diametrul arterei care însoţeşte vena, distensia venei menţinându-se şi în faza subacută (până la 6 luni). O excepţie de la această regulă o reprezintă trombozele acute nonocluzive cu tromb de mici dimensiuni şi tromboza care apare în condiţiile unei vene deja afectate de fibroză în cadrul unei tromboze mai vechi. Prezenţa unui tromb flotant este de asemenea înalt sugestivă pentru TVP acută şi este un semn de gravitate, întrucât se asociază cu un potenţial mare emboligen. Ori de câte ori identificăm un tromb proaspăt sau flotant, trebuie să avem grijă la modul de examinare pentru a nu disloca trombul prin manevre inutile.

După 7-14 zile de la debutul trombozei începe transformarea fibroasă a trombului restant în urma procesului de liză spontană, trombul îşi creşte ecogenitatea şi îşi diminuează volumul. Dacă există o cantitate mică de tromb restant, fibrozarea acestuia conduce la formarea unor plăci la nivelul peretelui venos sau la îngroşarea acestuia. Dacă există fibroză extensivă, vena îşi scade mult diametrul sau devine un cordon fibros, fără lumen restant[28].

Evaluarea Doppler color sau angio-Doppler poate fi utilă în cazurile în care există tromb neocluziv eventual de mici dimensiuni în lumenul venei, mai ales în condiţiile în care nu ne putem baza pe lipsa de compresibilitate a venei - într-un segment în care compresia se face cu dificultate (de exemplu la nivelul venei femurale superficiale în treimea distală a coapsei) sau este imposibilă (de exemplu la nivelul venei subclavii). Cunoaşterea limitărilor acestor metode şi a condiţiilor tehnice necesare unei examinări optime sunt obligatorii, de aceea acurateţea acestor semne este destul de scăzută.

În cazurile în care trombul ocupă o mare parte din lumenul venei, indiferent de vârsta acestuia, evaluarea Doppler spectral are anumite particularităţi. Proxima! de segmentul trombozat lipseşte sau este mult diminuată augmentarea fluxului la compresia în amonte. Distal de locul trombozei fluxul este lipsit de variaţii respiratorii sau la manevrele dinamice, sau acestea sunt mult diminuate - este utilă comparaţia cu partea contralaterală. Prezenţa unui semnal Doppler spectral continuu, plat, lipsit de variaţii la nivelul unei vene proximale, diferit de cel de pe partea opusă, este un criteriu indirect important de tromboză venoasă profundă în aval. Uneori acesta poate fi singurul semn ecografic pe care îl putem obţine în cazul unor tromboze proximale în teritoriul iliac sau la nivelul venelor subclavii sau brahiocefalice[28]. Aceste semne indirecte pot lipsi în cazul prezenţei unei circulaţii venoase colaterale eficiente.

Circulaţia colaterală se dezvoltă rapid după debutul TVP şi aceste vene pot fi vizualizate ecografic adiacent venei trombozate sau la distanţă de aceasta. Venele colaterale pot fi tortuoase şi au diametru mai mic comparativ cu vena normală.

LIMITĂRILE EVALUĂRII PRIN ECOGRAFIE VASCULARĂ A PACIENŢILOR CU TROMBOZE VENOASE PROFUNDE

Calitatea suboptimală a imaginii cauzată de frecvenţa inadecvată a sondei, obezitate sau edem important poate conduce la scăderea acurateţei examinării. Trombozele venoase nonocluzive pot fi subdiagnosticate în aceste condiţii. Aceste dificultăţi trebuie precizate în buletinul ecografic.

Evaluarea compresibilităţii venelor nu este posibilă pe toate segmentele venoase sau este dificil de efectuat (de exemplu la nivelul venelor iliace, venelor subclavii, venei femurale superficiale în treimea distală a coapsei, venelor proximale ale gambei). În aceste cazuri trebuie folosite alte semne, mai puţin specifice, de TVP.

Ecografia vasculară are sensibilitate destul de scăzută pentru diagnosticul unei TVP distale, infrapoplitee izolate (63% faţă de 94%

pentru diagnosticul TVP proximale)[11]. Astfel, la pacienţii cu edem de gambă nu poate fi exclusă în toate cazurile o TVP cu afectare izolată a venelor gambiere. Datele trebuie întotdeauna integrate în context, ţinând cont de probabilitatea clinică şi probele biologice (determinarea D-dimerilor serici).

Examinarea ultrasonografică nu departajează bine faza acută de cea subacută a TVP iar la pacienţii cu TVP repetate în acelaşi teritoriu există dificultăţi în aprecierea vârstei trombului. La pacienţii cu suspiciune clinică de recurenţă a TVP rezultatele examinării ecografice trebuie întotdeauna comparate cu examinările anterioare. O creştere cu 2-4 mm a diametrului venei după compresie între două examinări succesive la nivelul venei femurale comune sau poplitee reprezintă un criteriu acceptat de diagnostic al recurenţei trombozei[11].

ROLUL ECOGRAFIEI VASCULARE ÎN EVALUAREA PACIENTILOR CU SUSPICIUNE DE TROMBOEMBOLISM PULMONAR

În majoritatea cazurilor tromboembolismul pulmonar (TEP) este complicaţia unei tromboze venoase profunde a membrelor inferioare. La pacienţii cu TEP demonstrat ultrasonografia vasculară cu compresie evidenţiază prezenţa unei TVP la 30-50% dintre pacienţi, în timp ce venografia stabileşte diagnosticul la aproape 70% dintre aceştia[63]. Ghidurile actuale de diagnostic şi tratament ale pacienţilor cu TEP[10] recomandă în acest context clinic un protocol ecografic limitat la ultrasonografia cu compresie în patru puncte (inghinal şi în fosele poplitee, bilateral) şi menţionează ca unic criteriu de diagnostic validat pentru TVP lipsa compresiei complete a venei implicate. Acest semn ecografic sugerează prezenţa trombului în venă şi este unul uşor de pus în evidenţă chiar de către un ecografist fără experienţă, dacă ne referim la venele femurale comune şi poplitee. Examinarea gambei pentru diagnosticul unei tromboze venoase profunde precum şi interpretarea semnelor indirecte Doppler de TVP necesită experienţă şi au o sensibilitate şi specificitate mai reduse comparativ cu evaluarea prin ecografie cu compresie a venelor femurale şi poplitee. O evaluare completă, incluzând şi venele distale ale gambelor, creşte însă puterea diagnostică a metodei, stabilind diagnosticul de TVP la un număr dublu de pacienţi[64]. O mare proporţie dintre aceştia (în jur de 30%) nu au însă TEP confirmat la tomografia computerizată multislice, în timp ce diagnosticul unei TVP proximale are o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru diagnosticul de TEP, cu o specificitate de 99%65. Probabilitatea ca un pacient cu suspiciune de TEP să aibă TVP proximală este în mod evident mai mare la pacienţii cu semne şi simptome sugestive, însă lipsa acestora nu exclude diagnosticul.

În protocolul de management al pacientului cu suspiciune de TEP şi semne de instabilitate hemodinamică (hipotensiune, şoc) ecografia vasculară este recomandată ca tehnică imagistică auxiliară utilă la patul bolnavului, dacă nu se poate efectua imediat angiografia CT - nu este disponibilă sau pacientul nu poate fi stabilizat[10]. Pentru pacienţii cu suspiciune de TEP stabili hemodinamic, efectuarea unei ultrasonografii venoase cu compresie poate reprezenta o opţiune dacă există contraindicaţii relative pentru efectuarea angiografiei CT (boala renală cronică, alergie la substanţa de contrast, sarcină)[10]. Diagnosticul unei TVP proximale în cazul unui pacient cu suspiciune de TEP este un argument suficient pentru iniţierea tratamentului anticoagulant fără alte teste suplimentare[10].

BIBLIOGRAFIE

I. de Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic

performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease.Acad Radioi. I996;3:361-9.
2. Collins R, Burch J, Cranny G şi colab. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. BMJ 2007; 334: 1257.
3. Shareghi S, Gopal A, Gui K şi colab. Diagnostic accuracy of 64 multidetector computed tomographic angiography in peripheral vascular disease. Catheter Cardiovasc Interv. 20I0;75: 23-31.
4. Burbelko M, Augsten M, Kalinowski MO şi colab. Comparison of contrast-enhanced multistation MR angiography and digital subtraction angiography of the lower extremity arterial disease. J Magn Reson lmaging.2013;37:1427-35.
5. Goodacre S, Sampson F, Thomas S şi colab. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging 2005;5: 6.
6. Aboyans V, Ricco J-P, Bartelink M-L EL şi colab. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018; 39: 763-821.
7. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C şi colab. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Periphcral Artery Disease. J Am Coli Cardio!. 2017; 69: e71-126.
8. Naylor AR, Ricco JB, de Brost GJ şi colab. Editor's Choice Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinica! Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vase Endovasc Surg. 2018; 55: 3-81.
9. Brott Th. J, Halperin JL, Abbara S şi colab. SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM. J. Am. Coli. Cardiol.2011; 57: 1002-1044.
10. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G şi colab. 20I4 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35: 3033-69.
11. Mazzolai L, Aboyans V, Agnelli G şi colab. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2017; 39: 4208-4218.
12. Kearon C, Akl EA. Ornelas J şi colab. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest. 2016; I49: 315-352.
13. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M şi colab. Guidelines for Noninvasive Vascular laboratory Testing: A Report from the American Society of Echocardiography and Society of Vascular Medicine and Biology. J Am Soc Echocardiogr. 2006; 19: 955-972.
14. Sprynger M, Rigo F, Mooren M şi colab. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM I) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. Eur Heart J - Cardiovascular Imaging. 2018; 19: 1195-1221.
15. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M şi colab. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients. Eur Heart J - Cardiovascular lmaging. 2017; 18: 945-960.
16. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT şi colab. - Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine.J. Am. Soc. Echocardiography.2008; 21: 93-111.
17. Satomura S. Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. J. Acous. Soc. Jpn. 1959; 15:151-158.
18. Darabonţ Roxana Oana. Evaluarea ultrasonografică a sistemului vascular. În: Apetrei E (editor). Bucureşti: Editura Medicală Callisto, 2015.
19. Gerhard-Herman M, Beckman JA, Creager MA. Vascular Laboratory Testing. In: Creager M, Beckman J, Loscalzo J (editors). Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
20. Uppal T. Tissue harmonic imaging. AJUM. 2010; 13: 29-31.

21. Strandness Jr DE. History of ultrasonic duplex scanning. Cardiovasc Surg. 1996; 4: 273-80.
22. Strandness DE. Vascular studies: past and present. In: Strandness DE Jr (ed.). Duplex scanning in vascular disorders. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
23. Rubin J. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. Radiology, 1994; 190: 853-6.
24. Wood MM, Romine LE, Richman KM şi colab. Spectral Doppler signature waveforms in ultrasonography: a review of normal and abnormal waveforms. Ultrasound Q. 2010; 26: 83-99.
25. Pellerito J. Color persistence: indicator of hemodynamically significant peripheral arterial stenosis. Radiology. 1991; 181: 89.
26. Thrush A. Vascular ultrasound. How, when and why? 3rd edition. Thrush A, Hartshorne T (eds.) Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 2010.
27. Myers K, Clough AM. Practicai Vascular Ultrasound: An Illustrated Guide. Boca Raton; London; New York: CRC press - Taylor&Francis Group, 2014.
28. Pellerito J, Polak J. Introduction to vascular ultrasound. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
29. Zierler RE, Dawson DL. Strandness's Duplex Scanning in Vascular Disorders. 5th edition. Philadelpbia: Walters Kluwer - Lippincott Williams and Wilkins, 2016.
30. Homma S, Hirose N, Ishida H şi colab. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. Stroke. 2001; 32: 830-5.
31. Sechestedt T, Jeppesen J, Hansen TW şi colab. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010; 31: 883-91.
32. Nambi V, Chambless L, Folsom AR şi colab. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coli Cardio!. 2010; 55: 1600-7.
33. Piepoli MF, Hoes AV, Agewall S şi colab. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinica! practice. Eur Heart J. 2016; 31: 1281-1357.
34. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML şi colab. lmprovements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart. 2012; 98: 177-84.
35. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A şi colab. Puise wave velocity and cardiovascular risk stratification im a general population: the Vobarno study. J Hypertens. 2010; 28: 1935-43.
36. Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ şi colab. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events im adults aged <45 years. Hypertension. 2015; 65: 707-13.
37. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S şi colab. Manheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposis, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012; 34: 290-6.
38. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A şi colab. Characterisation of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. Br J Surg. 1993; 80: 1274-7.
39. von Reutern GM, Goertler M-W, Bornstein NM şi colab. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. Stroke. 2012; 43: 916-21.
40. North American Symptbomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Bernett HJM, Taylor DW, Haynes RB si colab. Beneficiai effect of carotid endarterectomy în symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med. 1991; 325: 445-5.
41. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Triallists' Collaborative Group. Lancet. 1991; 337: 1235-43
42. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. J Am Med Assoc. 1995; *273:* 1421- 28.
43. Balestrini S, Lupidi F, Balucani C şi colab. One-Year Progression of Moderate Asymptomatic Carotid Stenosis Predicts Risk of Vascular Events. Stroke. 2013; 44: 792-794.
44. AbuRahma AF, Stone P, Deem S şi colab. Proposed duplex velocity criteria for carotid restenosis following carotid endarterectomy

with patch closer. J Vase Surg. 2009; 50: 286-91.
45. AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Besenhaver J şi colab. Optimal carotid duplex velocity criteria for defining the severity of carotid instent stenosis. J Vase Surg. 2008; 48: 589-94.
46. Size G, Lozanski L, Russo T. Inside Ultrasound's Vascular Reference Guide. French-Sherry E, Skelly CL (eds.) Davies Publishing, Inc., 2013, 2018.
47. Naylor RA, Adais W. Cerebrovascular Disease. In: Sidawy AN, Perier BA. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Treatment. 9th edition. (eds) Elsevier, 2018.
48. Cloud GC, Markus HS. Diagnosis and management of vertebral artery stenosis. Q J Med. 2003; 96: 27-34.
49. Cossman DV, Ellison JE, Wagner WH şi colab. Comparison of contrast arteriography to arterial mapping with color flow duplex imaging in the lower extremities. J Vase Surg. 1989; 10: 522-8.
50. Collins R, Burch J, Cranny G şi colab. - Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. BMJ.2007; 334: 1257.
51. Bandyk OF, Cato RF, Towne JB. A low flow velocity predicts failure of femoro-popliteal and femorotibial bypass grafts. Surgery. 1985; 98: 799-809.
52. Bandyk OF, Chauvapun JP. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. Perspect Vase Surg Endovasc Ther. 2007; 19: 354-9.
53. Baril DT, Rhee RY, Kim J şi colab. Duplex citeria for determination of in-stent stenosis after angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. J Vase Surg. 2009; 49: 133-8.
54. Diwan A, Sarkar R, Stanley JC şi colab.Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms.J Vase Surg. 2000; 31: 863-869.
55. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MKşi colab. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. J Vase Surg. 2018; 67: 2-77. e2.
56. AIUM Practice Parameter for the Performance of Diagnostic and Screening Ultrasound Examinations of the Abdominal Aorta in Adults 2015 by the American Institute of Ultrasound în Medicine. http://www.aium.org/resources/guidelines/abdominaiaorta.pdf.
57. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD şi colab. Suggested Standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. J Vase Surg 1991;13:452-458.
58. Soares GM, Murphy TP, Singha MS şi colab - Renal artery duplex ultrasonography as a screening and surveillanee tool to detect renal artery stenosis: a comparison with current reference standard imaging.J. Ultrasound Med. 2006; 25:293-8.
59. Ge BH, Copelan A, Scola D, Watts MM. Iatrogenie percutaneous vascular injuries: clinical presentation, imaging, and management. Semin Intervent Radioi. 2015 Jun;32(2): 108-22.
60. Abu-Yousef MM, Wiese JA, Shamma AR. The "to-and-fro" sign: duplex Doppler evidenee of femoral artery pseudoaneurysm. AJR Am J Roentgenol 1988; 150:632-4.
61. Morgan R, Belii AM. Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms. J Vase Interv Radioi 2003;14:697-710.
62. Mohler ER, 3rd, Mitchell ME, Carpenter JP, Strandness DE Jr, Jaff MR, Beckman JA et al. Therapeutic thrombin injection of pseudoaneurysms: a multicenter experience. Vase Med 2001;6:241-4.
63. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography în the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Ann Intern Medl998;129:1044-1049.
64. Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspeeted pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2009;7(3):406-412.
65. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, RoyPM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive eompression ultrasonography of the lower limb veins îs highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography în suspected patients. Thromb Haemost 2006;95(6): 963-966.

CAPITOLUL

6

Alte tehnici imagistice cardiovasculare (Tomografia computerizată cardiacă, Rezonanţa magnetică cardiacă, Imagistica nucleară în cardiologie)

Angio Computer Tomografia Cardiacă..... 131
Rezonanţa magnetică nucleară cardiacă 142
Imagistica nucleară în cardiologie 147
Bibliografie 149

În ultimii ani, imagistica cardiacă neinvazivă a devenit o componentă extrem de importantă în diagnosticul şi ghidarea tratamentului afecţiunilor cardiovasculare. Principalele metode imagistice neinvazive care, pe lângă ecocardiografie, fac parte din arsenalul investigaţiilor cardiologice, sunt reprezentate de Angio Computer Tomografia Cardiacă, Rezonanţa Magnetică Nucleară şi tehnicile imagistice nucleare de perfuzie miocardică.

ANGIO COMPUTER TOMOGRAFIA CARDIACĂ

Angio Computer Tomografia Cardiacă este o tehnică prin care se obţin imagini de înaltă rezoluţie ale diferitelor structuri cardiace. Tehnica este cel mai frecvent utilizată pentru evaluarea arterelor coronare, dar oferă posibilitatea vizualizării cu mare acurateţe a tutror structurilor cardiace (urechiuşa stângă, atriul stâng, valvele cardiace, vasele mari etc), furnizând informaţii utile pentru planificarea intervenţiilor cardiace. Tehnica este în schimb rar utilizată pentru evaluarea funcţiei ventriculare. Angiografia CT Cardiacă este indicată şi pentru evaluarea malformaţiilor cardiace complexe sau a afecţiunilor de la nivelul vaselor mari, precum şi pentru diagnosticul unor urgenţe cardiovasculare majore cum ar fi disecţia de aortă sau embolia pulmonară.

PRINCIPII ALE ANGIOGRAFIEI CT CARDIACE

Angiografia CT cardiacă se bazează pe atenuarea razelor X la trecerea prin structurile anatomice traversate, într-un grad determinat de compoziţia fiecărei structuri, după care razele X atenuate cu diferite intensităţi sunt înregistrate de un sistem de detectori care le transformă într-un impuls electric, transmis computerului, iar imaginile sunt reproduse într-o scală de diferite nuanţe de gri. Coeficienţii de atenuare daţi de atenuarea razelor X la trecerea prin diferite structuri sunt transformaţi de către computer în Unităţi Hounsfield (UH), care reprezintă unitatea de măsură utilizată în CT pentru caracterizarea ţesuturilor[1]. În general, atenuarea este de -50 HU pentru ţesutul adipos (de exemplu ţesutul adipos epicardic, care înconjoară cordul şi arterele coronariene), 30-70 HU pentru sânge şi 130-500 HU pentru calcificările din sistemul circulator.

Pentru a putea efectua examinări CT ale arterelor coronare, un echipament CT trebuie să aibă minim 64 de slice-uri, cu lăţimea fiecărui detector de maxim 0,75 mm şi o viteză de rotaţie de maxim 500 ms. O dată cu progresul tehnologic, echipamentele moderne au ajuns până la 320 slice-uri, timpi de rotaţie de 250 ms şi o combinaţie de 2 tuburi de raze X si 2 detectoare care au permis îmbunătăţirea substanţială a rezoluţiei temporale. Echipamentele moderne de Angio CT pot achiziţiona slice-uri de mănime de 0.5-0.6 mm, cu rezoluţia spaţială de sub 1 mm, având totodată rezoluţie temporală foarte înaltă şi posibilitatea de a sincroniza achiziţia imagistică cu ECG-ul pacientului1.

TEHNICI DE ACHIZITIE ÎN ANGIOGRAFIA CT CARDIACĂ

În prezent se utilizează mai multe tehnici de achiziţie, în funcţie de echipamentul Angio CT disponibil.

1) Tehnica de achiziţie *retrospectivă* presupune înregistrarea simultană a ECG-ului pacientului cu imaginile date de razele X, urmînd ca după achiziţionarea datelor, imaginile să fie reconstruite utilizând doar datele date de razele X care au fost achiziţionate în cursul unui segment specific al ciclului cardiac. Această tehnică permite selectarea setului de date cu calitatea cea mai bună în vederea interpretării şi reconstrucţiei imaginilor de-a lungul mai multor faze ale ciclului cardiac. Acest lucru este în mod particular relevant în evaluarea valvelor cardiace sau a cineticii ventriculare. Pe de altă parte, în imagistica arterelor coronare, când sunt necesare doar imagini staţionare într-un moment instantaneu al ciclului cardiac, această tehnică implică generarea unei cantităţi crescute de raze X.

2) Tehnica de achiziţie *prospectivă* se bazează pe faptul că generarea razelor X (şi deci achiziţia imaginilor) este declanşată în timp real de ECG-ul pacientului. Această tehnică de achiziţie duce la reducerea semnificativă a dozelor de radiaţii utilizate, raxele X fiind generate doar în timpul acelui moment al ciclului cardiac care va fi utilizat pentru reconstrucţii. Caracteristic pentru această modalitate de achiziţie este calitatea crescută a imaginii, dublată de expunere mai redusă la radiaţii X. Dezavantajul constă în faptul că nu oferă flexibilitate în alegerea ulterioară a fazei ciclului cardiac pentru interpretarea imaginilor[1].

Modalităţile de achiziţie a imaginii în Angiografia CT Cardiacă includ:

1) Achiziţie spirală cu reconstrucţie retrospectivă - în acest mod de achiziţie masa se mişcă continuu pentru a permite achiziţia imaginilor la anumite intervale ale ciclului cardiac;

2) Achiziţie axială, sincronizată prospectiv cu ECG - masa rămâne staţionară în timpul achiziţionării razelor X, iar după finalizarea unei achiziţii masa se mişcă cu exact lăţimea unui detector pentru a permite înregistrarea imaginilor în exact acelaşi moment de timp al următorului ciclu cardiac;

3) Achizitie spirală ("high-pitch") declanşată de ECG - o combinaţie între cele două. În această modalitate, masa se mişcă cu viteza necesară pentru a permite acoperirea întregului câmp cardiac de-a lungul unui singur ciclu cardiac. Acest mod de scanare se pretează cel mai bine la aparatele cu două surse, permite o expunere extrem de mică la radiaţii, dar poate fi afectată de artefacte în special în cazul în care ritmul cardiac nu este regulat.

Pentru *procesarea imaginii* se pot utiliza mai multe metode:

1) Reformarea multiplanară (MPR) de-a lungul liniei centrale a vasului, imaginile putând fi rotite în jurul acestei linii iar placa putând fi vizualizată din diferite unghiuri;

2) În modul Maximum Intensity Projection (MIP), afişând doar voxelii cu intensitate maximă, permite un screening iniţial al integrităţii luminale a vasului studiat;

3) Modul 3D Volume Rendering (3D VRT) în care se obţin imagini 3D color care permit

evaluarea anatomică complexă, nefiind însă recomandat pentru cuantificarea stenozelor coronariene, în special în prezenţa calcificărilor.

PROTOCOLUL DE ACHIZIŢIE ANGIO CT

O examinare Angio CT de cord se efectuează printr-un protocol specific care are următorii paşi:

1. Determinarea scorului de calciu coronarian;
2. Administrarea unei substanţe de contrast în cantitate de approx. 100 ml, injectat într-o venă periferică;
3. Scanarea CT;
4. Postprocesarea imaginilor şI reconstrucţia computerizată a regiunilor de interes (artere coronariene, cavităţi cardiace, vase mari etc.).

Acest protocol poate fi adaptat în funcţie de specificul patologiei studiate şi de regiunea de interes.

AVANTAJELE ŞI DEZAVANTAJELE ANGIOGRAFIEI CT CARDIACE

Avantajul principal al Angiografiei CT Cardiace este reprezentat de posibilitatea furnizării de informaţii complexe referitoare la detaliile anatomice şi stenozele coronariene, printr-o metodă neinvazivă, înlocuind astfel, în cazuri bine determinate, angiografia invazivă.

Printre **dezavantajele metodei** de Angio CT cardiac se numără:

- incidenţa crescută a artefactelor care pot fi cauzate de un ritm cardiac rapid sau neregulat, sau de mişcările respiratorii. În general, pentru obţinerea unei calităţi a imaginii care să permită evaluarea leziunilor coronariene, este necesară obţinerea unui ritm cardiac regulat, de maxim 60 /min, protocoalele de examinare implicând adinistrarea de betablocante intravenos pentru obţinerea unui ritm cardiac corespunzător. Acest dezavantaj, prezent mai ales la scannerele de 64 de slice-uri, este însă depăşit odată cu apariţia scannerelor de ultimă generaţie, care permit obţinerea de imagini diagnostice şi la frecvenţe cardiace înalte sau în caz de fibrilaţie atrială;
- tehnica implică administrarea de substanţă de contrast sistemic, necesitând deci verificarea funcţiei renale înaintea examinării şi fiind contraindicată la pacienţii cu insuficienţă renală;
- totodată, în interpretarea imaginilor trebuie ţinut cont de efectul de „înflorirea„ dată de regiunile hipercalcificate care par mai extinse decât sunt în realitate, sau de prezenţa stenturilor coronariene care fac improbabilă evaluarea cu acurateţe a modificărilor care au loc în interiorul stentului.

SCORUL DE CALCIU CORONARIAN ÎN EXAMINAREA ANGIO CT

Scorul de calciu coronarian reprezintă totalitatea calcificărilor din arborele coronarian, determinarea scorului de calciu fiind o tehnică relativ simplă de cuantificare a gradului de încărcare cu calciu a arterelor coronare. Scorul de calciu reprezintă un parametru extrem de util pentru stratificarea riscului cardiovascular, fiind considerat un marker surogat al prezenţei şi severităţii aterosclerozei sistemice[2], [3].

Calcularea scorului de calciu coronarian se face printr-o scanare simplă a cordului în diastolă, utilizând scanarea ECG prospectivă, Ia o doză de sub 1.0 mSv, comparabilă cu cea a unei mamografii de screening. Pentru determinarea scorului de calciu nu este necesară administrarea de substanţă de contrast, putându-se efectua înainte de angiografia CT coronariană standard. Cuantificarea scorului de calciu se face prin metoda Agatson, în care o zonă de calcificare este reprezentată de o arie de minim 3 pixeli adiacenţi (cel puţin 1 mm^2) care au o densitate CT de peste I30 UH[3].

Un scor de calciu O indică absenţa calcificărilor coronariene, fiind asociat cu o probabilitate extrem de mică de boală coronariană şi indicând un risc cardiovascular foarte redus.

În schimb, un scor de calciu de peste 1000 indică prezenţa unei ateroscleroze avansate şi indică necesitatea efectuării coronarografiei invazive, deoarece în aceste cazuri gradul crescut de calcificare împiedică vizualizarea cu acurateţe a plăcilor coronariene[4].

ANGIOGRAFIA CARDIACĂ CT PENTRU DETECTAREA STENOZELOR CORONARIENE

Angiografia CT reprezintă tehnica de elecţie pentru evaluarea neinvazivă a stenozelor coronariene, progresele tehnologice recente permiţând acest lucru în condiţiile unei expuneri reduse la radiaţii X şi cu utilizarea unor cantităţi reduse de substanţă de contrast. Principalele aplicaţii ale Angio CT în evaluarea circulaţiei coronariene se referă la:

1) detectarea stenozelor coronariene şi cuantificarea gradului de stenoză a lumenului coronarian;

2) caracterizarea compozlţlel plăcii coronariene şi detectarea plăcilor instabile, vulnerabile;

3) evaluarea neinvazivă a semnificaţiei funcţionale a stenozelor coronariene.

Indicaţiile angiografiei CT pentru diagnosticul bolii coronariene

În prezent, indicaţia majoră a angiografiei CT constă în excluderea afectării coronariene la pacienţii cu probabilitate intermediară de boală coronariană, probabilitate calculată pe baza unui algoritm de calcul predefinit care include ca şi variabile vârsta, sexul şi caracterul durerii. Ghidurile europene pentru managementul bolii coronariene stabile, publicate în 2013, recomandă efectuarea unei explorări imagistice la toţi pacienţii la care probabilitatea pre-test de boală coronariană este între 15% şi 85%. Această explorare poate fi Angiografia CT sau un protocol de stres imagistic, dar se consideră că la cei cu probabilitate pre-test între 15% şi 50% angiografia CT trebuie să fie examinarea de primă intenţie[5]. În schimb, la pacienţii cu probabilitate mare de boală coronariană, de peste 85%, se recomandă efectuarea coronarografiei invazive, care poate fi urmată imediat de sancţiunea terapeutică. Indicaţia de explorare în funcţie de probabilitate pre-test este redată în Tabelul 1.

TABELUL I. **Indicaţia de explorare imagistică în funcţie de probabilitatea pre-test de boală coronariană** (după ghidurile Societăţii Europene de Cardiologie)

Probabilitate pre-test	Indicaţie de test imagistic
<15%	Fără indicaţie pentru explorare imagistică suplimentară, se recomandă controlul factorilor de risc
15-50%	Angiografie CT cardiacă, dacă există premizele obţinerii unei imagini de calitate bună (în funcţie de ritmul cardiac, frecvenţa cardiacă, experienţa echipei), sau un test imagistic de stres (eco, RMN, SPECT, PET)
50-85%	Test imagistic de stres (eco, RMN, SPECT, PET)
>85%	Coronarografie invazivă

În acelaşi timp, ghidurile recente ale ESC pentru managementul sindromului coronarian fără supradenivelare de segment ST recomandă angiografia CT ca alternativă faţă de angiografia invazivă pentru excluderea unui sindrom coronarian acut atunci când există o probabilitate joasă - intermediară de boală coronariană iar valorile troponinei şi/sau aspectul ECG sunt neconcludente pentru diagnosticul de sindrom coronarian acut (indicaţie de clasă IIa)[7].

Clasificarea CT a stenozelor coronariere

Angiografia CT clasifică stenozele coronariene ca:

- stenoze minime, realizând o îngustare a lumenului coronarian de sub 25%;
- stenoze uşoare, realizând o îngustare a lumenului coronarian între 25% şi 50%;

- stenoze moderate, care determină o îngustare a lumenului între 50 şi 69%;
- stenoze severe, care determină o îngustare a lumenului între 70 şi 99%;
- ocluzii totale, care realizează obstrucţie completă a arterei coronare, de 100%.

Recomandările Societăţii de Tomografie Computerizată Cardiovasculară pentru cuantificarea stenozelor coronariene la angiografia CT sunt redate în Tabelul 2[8].

TABELUL 2. **Clasificarea stenozelor coronariene detectabile prin Angiografie CT Cardiacă**

Clasa	Tip stenoză	Descriere
0	Normal	Fără plăci ateromatoase, fără stenoze
I	Stenoză minimă	Placă ateromatoasă cu stenoză de <25%
2	Stenoză uşoară	Stenoză de 25-49%, probabi) non-obstructivă
3	Stenoză moderată	Stenoză de 50-69%, posibil obstructivă
4	Stenoză severă	Stenoză de 70-99%, probabil obstructivă
5	Ocluzie	Ocluzie 100%

Figurile 1-3 ilustrează câteva exemple de plăci ateromatoase care produc stenoze coronariene identificabile prin angiografie CT.

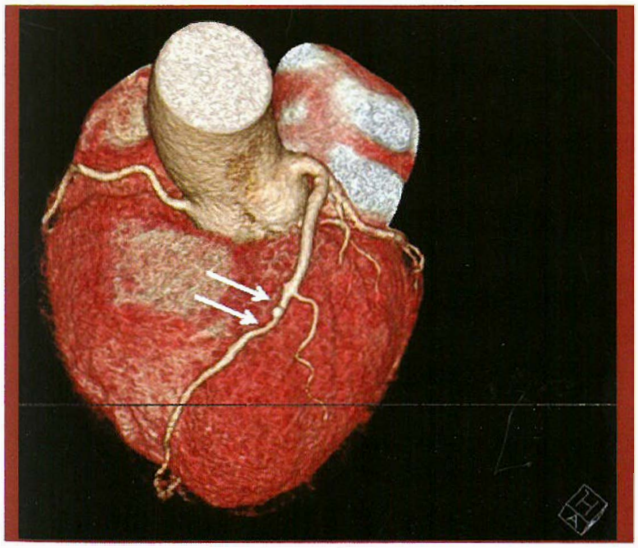


Figura 1 A

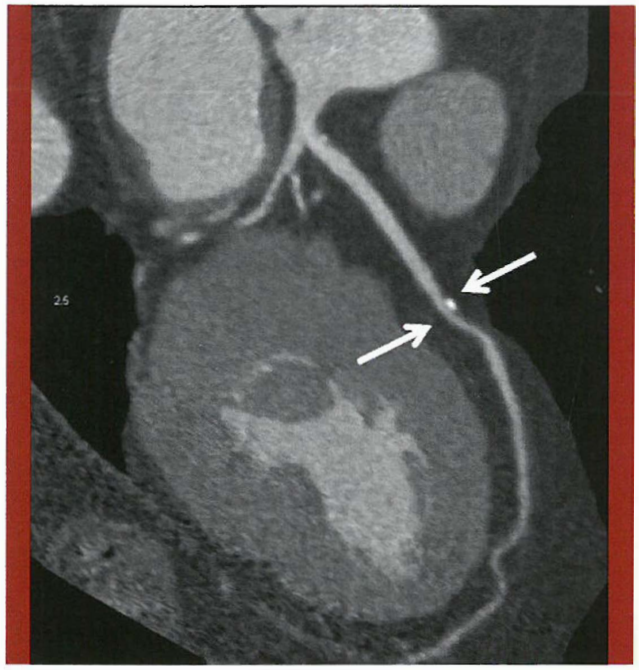


Figura 1 - Vizualizarea prin reconstrucţie 3D-VRT Fig. 1A) respectiv MPR (reformă multiplanară) (Fig. 1B) a unei plăci nesemnificative, calcificate, la nivelul descendentei anterioare.

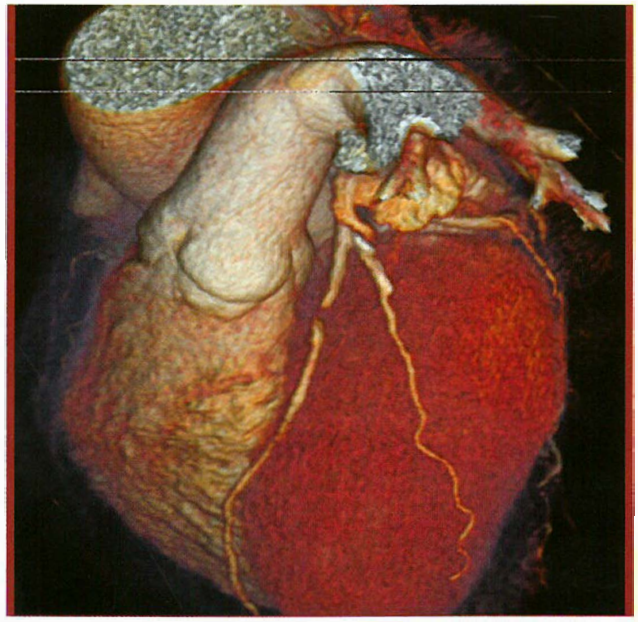


Figura 2 - Reconstrucţie 3D-VRT a unei plăci semnificative, necalcificate, la nivelul arterei descendente anterioare, realizând o stenoză severă, subocluzivă.

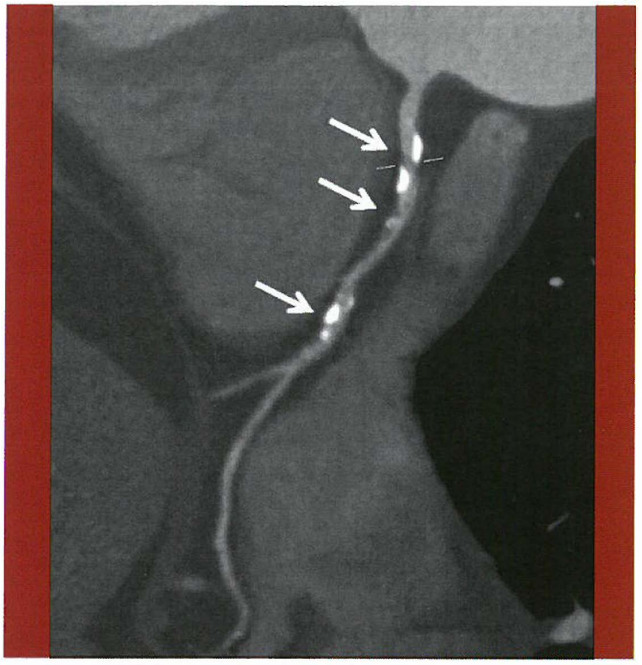


Figura 3 - Reconstrucţie MPR (reformă multiplanară) a arterei coronare drepte care evidenţiază stenoze multiple, moderate ale arterei coronare drepte prin plăci ateromatoase calcificate.

Angiografia CT duce în mod frecvent la supraestimarea severităţii stenozei comparativ cu angiografia clasică, în special dacă sunt prezente calcificări extinse la acest nivel sau în cazul prezenţei artefactelor. Factorii care influenţează negativ calitatea imaginii CT sunt ritmul cardiac neregulat, obezitatea, dificultăţi în respectarea manevrelor respiratorii, prezenţa calcificărilor, a stenturilor coronariene sau a by-pass-urilor coronariene. Calitatea imaginii poate fi îmbunătăţită prin administrarea de nitroglicerină sublingual chiar înainte de scanare, în scopul obţinerii unei uşoare dilatări a arterelor coronare.

Prezenţa unei plăci coronariene, chiar în absenţa unei obstrucţii semnificative a lumenului coronarian, indică un risc cardiovascular, în timp ce absenţa completă a plăcilor ateromatoase în arborele coronarian are un prognostic excelent pe o perioadă care ajunge la peste 6 ani.

Printre avantajele Angiografiei CT comparativ cu angiografia invazivă se numără:

- caracterul neinvaziv;
- posibilitatea detectării prezenţei de plăci vulnerabile în arborele coronarian;
- posibilitatea determinării pe cale neinvazivă a rezervei fracţionate de flux coronarian şi a semnificaţiei funcţionale a unei stenoze coronariene;
- posibilitatea evaluării, cu ocazia aceleiaşi examinări, a leziunilor ateromatoase non-aterosclerotice, cum ar fi punţile musculare, anomaliile de origine a arterelor coronariene sau anevrismele coronariene;
- surprinderea altor posibile cauze ale durerii toracice cu ocazia aceleiaşi examinări (afecţiuni pulmonare, musculo-scheletale, pericardice etc.).

Conceptul de "excludere a trei cauze" în angiografia CT coronariană, recent introdus şi frecvent utilizat în unităţile de primire urgenţe, reprezintă posibilitatea excluderii, cu o singură examinare, a trei cauze de durere toracică care reprezintă urgenţe cardiovasculare majore: infarctul miocardic, disecţia acută de aortă şi embolia pulmonară. Practic, cu un protocol special de scanare care implică o lărgime mai mare a câmpului de scanare şi utilizarea unor doze diferite de radiaţii, se pot obţine, printr-o singură scanare, imagini diagnostice pentru fiecare din cele trei patologii de mai sus, în cazul pacienţilor care se prezintă la camera de urgenţă cu durere precordială la care etiologia nu este elucidată iar aspectul ECG este atipic. În cazurile negative excluderea celor 3 urgenţe majore scuteşte bolnavul de alte explorări inutile.

Dezavantajele Angiografiei CT comparativ cu angiografia invazivă includ:

- necesitatea obţinerii unui ritm cardiac stabil şi unei frecvenţe cardiace scăzute, fiind dificil de efectuat la cei cu fibrilaţie atrială, cu extrasistole frecvente sau cu frecvenţă cardiacă crescută;
- imposibilitatea rezolvării terapeutice a stenozelor coronariene în aceiaşi şedinţă, fiind o tehnică neinvazivă;

- prezenţa artefactelor în cazul stenturilor metalice sau a by-passurilor coronariene.

Angiografia CT în evaluarea stenturilor coronariene şi a grefelor de by-pass

Stenturile coronariene metalice produc artefacte care limitează calitatea examinării CT. Artefactele de tip „înflorire", caracteristice stenturilor coronariene, fac ca dimensiunea structurilor stentului să fie în mod aparent mai mare decât în realitate. Cel mai frecvent, stenturile metalice cu structuri groase şi din aliaje de metale grele produc astfel de artefacte de tip „înflorire", care fac improbabilă posibili-tatea evaluării leziunilor intra-stent, în special în cazul stenturilor pe vase de diametru mic. În funcţie de tipul şi dimeniunea vasului stentat, între 25 şi 50% din interiorul stentului nu poate fi vizualizat cu acurateţe. Se apreciază că sensibilitatea CT în detectarea restenozelor în stent nu depăşeşte 50%, în timp ce în restul arborelui coronarian senzitivitatea şi specificitatea metodei este între 85 şi 95%. Cu toate acestea, angiografia CT poate fi utilizată pentru evaluarea stenturilor din vase mari, cum ar fi trunchiul coronarian, sau a grefoanelor de bypass. Figura 4 ilustrează o reconstrucţie MPR la un pacient purtător de stent coronarian la nivelul arterei descendente anterioare în segmentul proxima!.

Figura 4 - Reconstrucţie de tip reformă multiplanară (MPR) - stent coronarian la nivelul artei:ei descendente anterioare în segmentul **proximal.**

Atât grefele de bypass arterial cât şi cele de bypass venos pot fi evaluate prin AngioCT cu mare acurateţe. Grefele de bypass au un diametru relativ mare şi sunt mai puţin afectate de mişcările cardiace. Sensibilitatea metodei pentru detectarea obstrucţiilor de bypass ajunge la 97% în timp ce pentru detectarea stenozelor de bypass la 90%. Sensibilitatea este mai mare în cazul grefelor venoase comparativ cu cele arteriale, care au de obicei un calibru mai mic şi mai multe clipsuri vasculare care pot duce la mai multe artefacte.

Angiografia CT în ocluzii cronice totale

În cazul ocluziilor cronice totale ale unei artere coronare, Angiografia CT prezintă avantajul de a putea furniza informaţii referitoare la prezenţa circulaţiei colaterale şi posibilitatea intervenţiilor prin abord retrograd. În caz de ocluzie cronică totală cu umplere retrogradă prin colaterale, densitatea contrastului va fi mai mare distal de ocluzie, ca urmare a fluxului sangvin retrograd care vine la acest nivel din colaterale. Acest fenomen poartă denumirea de gradient de atenuare revers. În schimb, când ocluzia este subtotală, acest gradient nu apare iar densitatea distal de stenoză este mai mică decât cea proxima! de stenoză. Pe baza identificării acestui gradient revers, tehnica de angiografie CT ajută la diferenţierea unei ocluzii totale de una subtotală, şansele de succes ale unei intervenţii de revascularizare fiind mult mai mari în cazul unei ocluzii subtotale.

Evaluarea funcţională a stenozelor coronariene prin Angiografie CT coronariană se poate face prin 3 metode:

a) Angiografia CT poate fi asociată cu tehnicile moderne de dinamică computaţională a fluidelor pentru a evalua pe cale neinvazivă *rezerva fracţionată de flux coronarian* (FFR-CT) şi impactul funcţional pe care îl are o stenoză coronariană, fără a necesita pentru aceasta injectarea unui vasodilatator. S-a demonstrat

că implementarea în practica clinică a unui algoritm de examinare constând în FFR-CT poate duce la scăderea semnificativă a numărului de angiografii invazive normale, nejustificate;

b) În prezenţa unei stenoze coronariene semnificative hemodinamic, cantitatea de contrast care traversează stenoza va fi redusă, ceea ce se traduce pe imaginea CT printr-o atenuare CT redusă a contrastului dincolo de stenoza coronariană. Pornind de la acest principiu, a fost descris recent *gradientul de contrast transluminal,* dintre capătul proximal şi cel distal al unei stenoze coronariene, ca nou marker CT care indică gradul de semnificaţie a unei stenoze coronariene;

c) De asemenea, angiografia CT poate fi utilizată pentru evaluarea perfuziei miocardice din zonele ischemice, deoarece într-o zonă miocardică ischemică, hipoperfuzată, densitatea contrastului CT va fi scăzută, iar angiografia CT poate astfel identifica zonele cu defect de perfuzie ca zone cu densitate de contrast redusă în timpul vasodilataţiei farmacologice.

ANGIOGRAFIA CT PENTRU EVALUAREA COMPOZIŢIEI PLĂCILOR CORO-NARIENE

Spre deosebire de angiografia invazivă, angiografia CT poate oferi şi posibilitatea unor imagini prin secţiune transversală a lumenului coronarian, prin prelucrarea cărora poate fi uşor diferenţiată o placă calcificată de una necalcificată. Toate ţesuturile au o anumită densitate CT, care se exprimă în unităţi Hounsfield. Se cunoaşte faptul că o placă calcificată are o densitate CT de peste 130 HU, în timp ce un aterom are o densitate cu atât mai mică cu cât conţinutul acestuia este mai bogat în lipide.

Angiografia CT clasifică plăcile coronariene în 3 categorii: calcificate, necalcificate şi parţial calcificate.

Figura 5 ilustrează modalitatea de evaluare a compoziţiei plăcii prin Angio CT.

ANGIOGRAFIA CT CORONARIANĂ ÎN EVALUAREA PLĂCII VULNERABILE

Examinarea CT poate surprinde caracterele de vulnerabilitate ale plăcii aterosclerotice, diferenţiind placa stabilă de cea vulnerabilă, expusă unui risc crescut de rupere.

Deoarece IMA sunt cel mai frecvent cauzate de leziuni care au fost ne-obstructive până la momentul infarctului, evaluarea compoziţiei plăcii poate juca un rol mult mai important pentru evaluarea riscului de evenimente cardiace majore decât evaluarea gradului de stenoză. Majoritatea infarctelor miocardice sunt produse de leziuni situate în porţiunile proximale ale arterelor coronariene, zonă în care Angio CT are o acurateţe crescută datorită calibrului mai larg al vasului şi gradului mai redus de artefactare determinat de mişcările cordului.

Plăcile coronariene vulnerabile au un aspect morfologic asemănător plăcilor rupte, dar capul fibros al acestora este încă intact. Deoarece capul fibros al unei plăci ateromatoase este considerat subţire atunci când are o grosime de sub 65 microni, care este sub rezoluţia spaţială a Angiografiei CT (care este în jur de 400 microni), tehnicile de Angiografie CT nu pot detecta un cap fibros subţire, fiind însă capabile să detecteze celelalte semne de vulnerabilitate ale plăcilor ateromatoase.

Principalele semne de vulnerabilitate a unei plăci ateromatoase coronariene, decelabile prin Angiografie CT, sunt9:

Placa cu atenuare joasă reprezintă prezenţa de aterom cu densitate joasă CT, de obicei sub 30 HU, care corespunde miezului necrotic la IVUS. Majoritatea studiilor au sugerat o valoare limită între 30 HU si 60 HU pentru definirea unei plăci ca fiind cu densitate joasă, sau aşa numita placă cu conţinut lipidic crescut. Prezenţa unei plăci cu atenuare joasă, sub 30 HU, se întâlneşte în proporţie mult mai mare la pacienţii cu sindrom coronarian acut comparativ cu cei cu angină stabilă, şi în plăcile vinovate comparativ cu cele nevinovate.

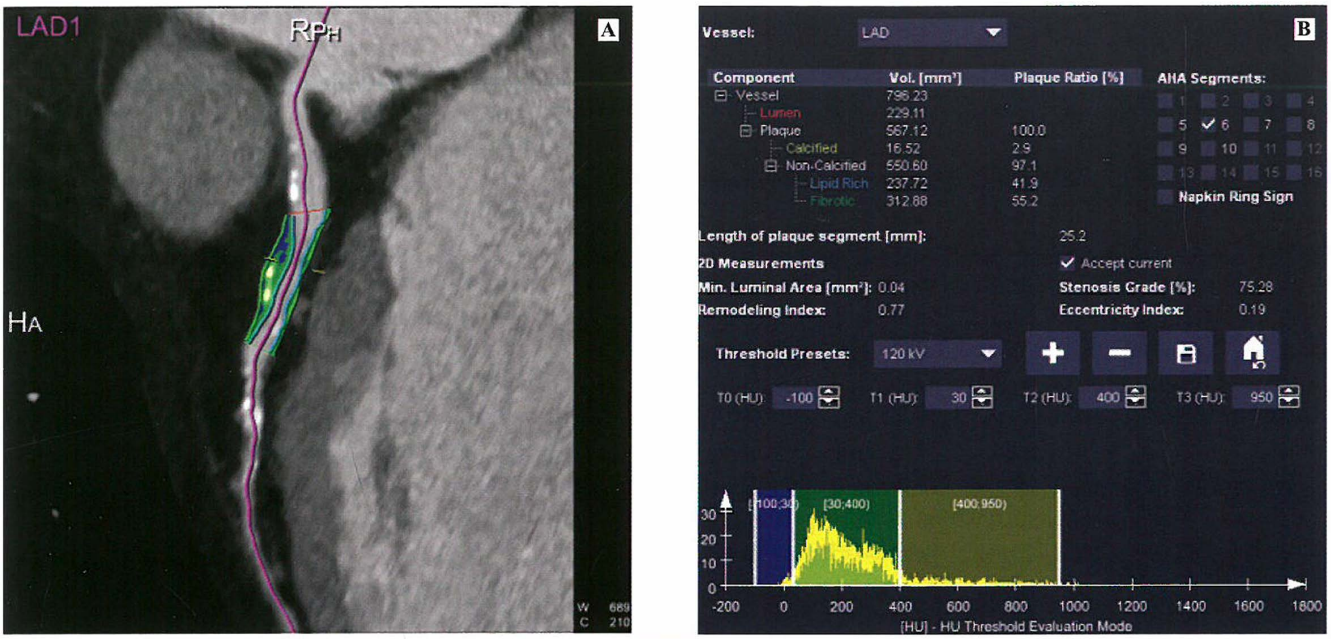


Figura 5 - Modalitatea de evaluare a compoziţiei plăcii prin Angio CT, care distinge 3 tipuri de componente: placă calcificată, placă fibroasă şi aterom bogat în lipide. Componentele plăcii sunt codificate color în funcţie de densitatea lor (Fig. SA), după care se determină exact volumul şi distribuţia procentuală a fiecărei componente (Fig. 5B).

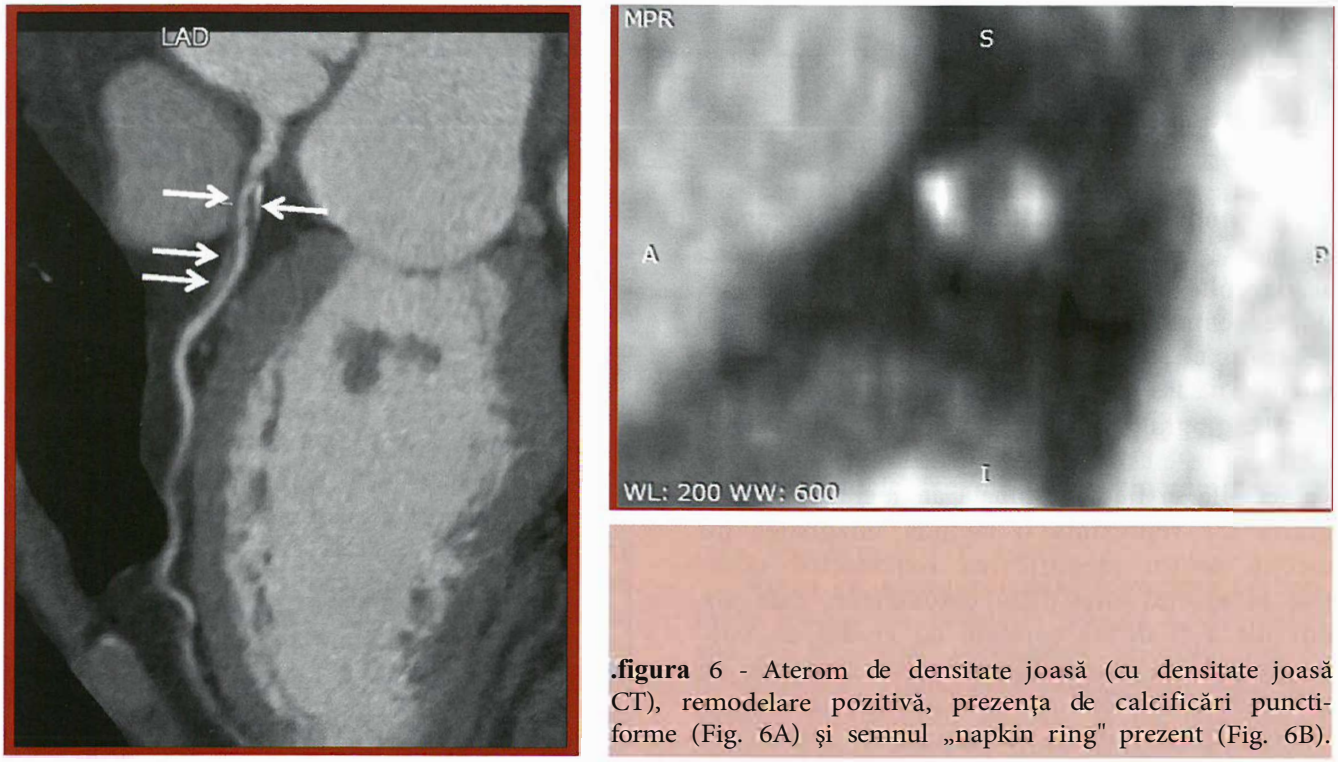
Remodelarea pozitivă este un fenomen compensator prin care vasul coronarian în care se dezvoltă o placă ateromtoasă încearcă să se dilate pentru a menţine diametrul lumenului şi deci fluxul coronariamn. Această remodelare pozitivă, care se poate identifica cu uşurinţă prin Angiografie CT dar nu se poate vedea pe angiografia clasică, face ca de multe ori placa vulnerabilă să fie subestimată angiografic. Angiografia CT reprezintă o metodă imagistică de elecţie pentru identificarea remodelării pozitive la nivelul unei plăci coronariene, care s-a dovedit a fi direct corelată cu gradul de vulnerabilitate al plăcii. Indexul de remodelare se calculează ca fiind raportul dintre aria erosecţională la nivelul conţinutului maxim al placii şi media ariilor de referinţă din segmentul proxima! şi cel distal. Un index de remodelare de peste 1.1 se consideră a fi un marker de remodelare pozitivă şi deci de vulnerabiliate a plăcii ateromatoase, fiind asociat şi cu riscul de evenimente coronariene acute.

Semnul „napkin-ring„ este un semn extrem de specific pentru placa vulnerabilă. Se consideră în prezent că miezul necrotic este unul din cei mai puternici predictori de ruptură a plăcii. O arie a miezului necrotic de peste 3,5 mm^2 poate diferenţia o placă vulnerabilă de una stabilă, iar în 80% din plăcile vulnerabile, aria miezului necrotic este de peste I,O mm^2. Deoarece aceste dimensiuni sunt mult peste rezoluţia spaţială a echipamentelor de Angiografie CT, examinarea Angio CT poate oferi posibilitatea vizualizării miezului necrotic al plăcii ateromatoase. Un aspect caracteristic pentru miezul necrotic, numit semnul „napkin-ring, (şerveţel în inel), a fost sugerat şi validat ca marker al unui miez necrotic mare. Semnul constă în prezenţa, pe secţiunea erosecţională a unei plăci necalcificate, a două caracteristici: o arie centrală cu atenuare joasă, care este în contact direct cu lumenul, şi o arie de atenuare mai înaltă, ca un inel, care înconjoară această arie centrală[10]. Acest semn s-a demonstrat a avea o mare specificitate pen-

tru a prezice existenţa unui aterom cu cap fibros subţire servind totodată şi ca puternic predictor de evenimente coronariene viitoare.

Calcificările punctiforme sunt definite ca şi componente mici, hiperdense ale plăcii ateromatoase, înconjurate de placă necalcificată. Acestea pot fi clasificate în calcificări punctiforme mici (<1 mm), medii (1-3 mm) sau mari (>3 mm), cele mai mici având o valoare predictivă mai puternică pentru vulnerabilizarea plăcii ateromastoase. Calcificările punctiforme reprezintă un marker CT cu senzitivitate bună dar specificitate redusă pentru leziunile de risc înalt.

Figura 6 reprezintă un exemplu de placă vulnerabilă, care are mai mulţi markeri de vulnerabilitate prezenşi din cei enumeraţi mai sus.



.figura 6 - Aterom de densitate joasă (cu densitate joasă CT), remodelare pozitivă, prezenţa de calcificări punctiforme (Fig. 6A) şi semnul „napkin ring" prezent (Fig. 6B).

ANGIOGRAFIA CT DE PERFUZIE MIOCARDICĂ

Angiografia CT de perfuzie miocardică este o tehnică care permite identificarea ariilor miocardice perfuzate de o stenoză coronariană semnificativă hemodinamic. Principiul Angio CT de perfuzie miocardică se bazează pe impactul stenozei coronariane asupra microcirculaţiei în teritoriul irigat de acea coronară. În prezenţa unei stenoze coronariene, fluxul coronarian este menţinut prin mecanisme de autoreglare care duc la vasodilataţia teritoriilor distale. În cazul stenozelor severe, aceste mecanisme devin insuficiente şi devine manifestă afectarea perfuziei miocardice. În Angiografia CT, substanţa de contrast perfuzează miocardul iar atenuarea reprodusă de echipamentul CT este direct proporţională cu concentraţia contrastului care ajunge în miocard. Astfel, regiunile cu deficit de perfuzie vor apărea hipoatenuate[11, 12].

Examinările de perfuzie de repaus pot fi obţinute prin procesarea achiziţiilor standard CT, putând identifica ariile cu defecte de perfuzie secundare unui infarct miocardic sau ischemia de repaus cauzată de o stenoză coro-

nariană severă. Examinarea de repaus nu poate însă detecta prezenţa unor arii de miocard ischemic în care ischemia nu este manifestă decât în condiţii de stres. În aceste cazuri se recomandă efectuarea unui test combinat în care angiografia CT standard se asociază cu admi-nistrarea unui vasodilatator pentru evaluarea completă a anatomiei şi fiziologiei coronariene. Prin suprapunerea imaginilor obţinute de Angio-grafia CT standard şi de perfuzie se obţin imagini de fuziune în care informaţiile anatomice se suprapun peste cele hemodinamice, cu evidenţierea gradului de deficit de perfuzie în zona irigată de acea arteră coronară.

Evaluarea statică a imaginilor de perfuzie miocardică presupune achiziţia imaginilor într-un singur moment al ciclului cardiac, care corespunde concentraţiei maxime de contrast. *Imagistica CT dinamică* permite însă cuantificarea absolută a concentraţiei contrastului în miocard în diferite momente ale ciclului cardiac, permiţând astfel cuantificarea fluxului miocardic în unităţi de mL/min/g. Defectele de perfuzie sunt clasificate în transmurale (peste 50% defect de perfuzie miocardică) sau non-transmurale (sub 50% defect de perfuzie miocardică). Deoarece scăderea perfuziei miocardice are loc în special în zona subendocardică, s-a propuns un index constând în raportul transmural de perfuzie, care reprezintă raportul dintre atenuarea subendocardică şi cea subepicardică, un raport sub 0,99 fiind considerat anormal.

ANGIOGRAFIA CT PENTRU GHIDAREA PROCEDURILOR INTERVENŢIONALE

1) *Evaluarea Angio CT în planificarea intervenţiilor de înlocuire valvulară aortică pe cale intervenţională (TAVJ)6 include:*

a) Evaluarea aortei şi arterelor iliace şi femurale comune în vederea asigurării accesului pentru procedura intervenţională.

b) Evaluarea rădăcinii aortei, care este esenţială pentru determinarea dimensiunilor valvei care va fi implantată. Achiziţia rădăcinii aortei se efectuează sincron cu ECG iar determinarea dimensiunilor inelului aortic în vederea selecţiei dimensiunii valvei se efectuează cel mai frecvent la nivelul unui plan situat imediat sub nivelul punctelor cele mai joase de de inserţie a cuspelor aortice[13, 14].

c) Determinarea distanţei de la nivelul planului valvei aortice la ostiile coronare pentru a evita ocluzia orificiului coronarian.

d) Determinarea lungimii cuspelor aortice, lăţimii sinusului aortic, a joncţiunii sinotubulare şi a aortei ascendente, pentru evitarea injuriei peretelui aortic.

2) *Angiografia CT în intervenţii pe valva mitrală* poate oferi informaţii tridimensionale utile pentru planificarea intervenţiei şi selectarea procedurilor utilizate.

3) *Angiografia CT în managementul intervenţional al leak-urilor paravalvulare.*

Angiografia CT oferă avantajul identificării cu precizie a localizării şi dimensiunilor leakului paravalvular înaintea intervenţiei de corecţie şi poate ajuta la selectarea incidenţei fluoroscopice optime în timpul procedurii, pentru poziţionarea ghidului la nivelul leak-ului.

4) *Angiografia CT în asistarea procedurilor intervenţionale de închidere a urechiuşii stângi.*

Procedurile de închidere a urechiuşii stângi sunt practicate în număr tot mai mare în ultimii ani, demonstrându-se extrem de eficiente în prevenţia AVC la bolnavii cu risc crescut. Angiografia CT, pe baza unor reconstrucţii 3D, permite o evaluare volumetrică completă şi evaluarea configuraţiei spaţiale a urechiuşii stângi, utile pentru determinarea dimensiunilor ocluderului şi a zonei de ancorare.

5) *Angiografia CT în ghidarea procedurilor electrofiziologice complexe*

Angiografia CT furnizează informaţii extrem de utile în pregătirea procedurilor de ablaţie complexă a fibrilaţiei atriale, vizualizând 3D venele pulmonare, morfologia ostială şi eventuala prezenţă a trombilor în atriul stâng, ajutând astfel la minimizarea riscului de complicaţii.

REZONANŢA MAGNETICĂ NUCLEARĂ CARDIACĂ

PRINCIPII DE BAZĂ ALE RMN CARDIAC

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) se bazează pe proprietatea atomilor nucleilor de a interacţiona şi rezona atunci când sunt expuşi unui câmp magnetic, frecvenţa de rezonanţă fiind direct proporţională cu intensitatea câmpului magnetic aplicat. O secvenţă RMN se obţine printr-o combinaţie specifică de radiofrecvenţă şi gradient de impulsuri care duc la obţinerea unei imagini RMN cu contrast specific tisular.

RMN oferă posibilitatea obţinerii de imagini de calitate superioară, cu rezoluţie temporală şi spaţială înaltă, fără expunere la radiaţii X şi chiar fără utilizarea de agenţi de contrast în unele algoritmuri. În prezent, în aplicaţiile cardiovasculare se utilizează cel mai frecvent aparatele de 1.5 T, sau uneori cele de 3.0 T, fără a se înregistra avantaje substanţiale în utilizarea echipamentelor de 3.0 T comparativ cu cele de 1.5 T.

Agenţii de contrast utilizaţi de rutină în rezonanţa magnetică nucleară sunt cei bazaţi pe gadolinium.

Principalele aplicaţii ale RMN în cardiologie vizează efectuarea angiografiilor RMN respectiv caracterizarea tisulară a ţesutului miocardic. Angiografia RMN vizualizează vasele sangvine după injectarea de agenţi de contrast, iar pentru evaluarea ţesutului miocardic se utilizează modalităţile T1 şi T2 de contrast tisular. După injectarea de gadoliunium, efectuarea unei achiziţii RMN la 1-3 minute permite vizualizarea inflamaţiei miocardice, iar la peste 1O minute (late gadolinium enhancement) permite vizualizarea injuriei miocardice ireversibile. Utilizarea unor protocoale dedicate permite vizualizarea anumitor detalii specifice pentru fiecare patologie studiată în parte. De exemplu, protocolul „Gadolinium-enhanced T l-weighted" mărireaprin G a grosimii T1 permite vizualizarea trombilor şi inflamaţiei iar transmisia hărţii în mod "T2-weighted imaging with inversion recovery techniques" (imaginea de îngroşare a T 1 T2 prin tehnica de restricţie a inversiei) permite vizualizarea edemului şi efuziunilor din bolile miocardice inflamatorii.

PRECAUŢU ŞI RISCURI ALE EXAMINARII RMN

Comparativ cu tehnicile de examinare cu raze X, RMN este o tehnică sigură pentru pacient iar substanţa de contrast utilizată se leagă de chelaţi având o incidenţă aproape nulă a afectării renale. Precauţii speciale sunt însă necesare la purtătorii de dispozitive metalice, care interferă cu câmpul magnetic. Trebuie însă ştiut că marea majoritate a implanturilor umane sunt compatibile cu RMN, inclusiv implanturile ortopedice, stenturile coronariene sau valvele cardiace. În ultima perioadă sunt disponibile chiar şi dispozitive de tip pacemakere sau defibrilatoare intracardiace compatibile cu RMN, care nu ridică probleme sau care pot fi examinate RMN în centre specializate care au susţinere de pacing disponibil.

INDICATIILE PRINCIPALE ALE RMN ÎN CARDIOLOGIE

Indicaţiile principale ale RMN în cardiologie sunt:

- evaluarea funcţiei şi volumelor ventriculare;
- evaluarea ischemiei şi viabilităţii miocardice pe baza caracterizării tisulare (cicatrice, necroză, edem, obstrucţie a microcirculaţiei, hemoragie);
- cuantificarea fibrozei miocardice;
- diagnosticul miocarditelor şi cardiomiopatiilor;
- evaluarea malformaţiilor cardiace congenitale complexe.

RMN ÎN EVALUAREA FUNCŢIEI VENTRICULARE

RMN este tehnica de elecţie pentru determinarea volumelor ventriculare şi a funcţiei ventriculare stângi sau drepte, pe baza determinărilor volumetrice. RMN este utilă pentru evaluarea funcţiei ventriculare drepte în special în cazurile cu afecţiuni cardiace congenitale, cardiomiopatii ventriculare drepte, afecţiuni valvulare sau afectări ale circulaţiei pulmonare.

Evaluarea funcţiei ventriculare regionale se poate efectua atât în repaus cât şi prin testare de stres cu dobutamină. Evaluarea se poate efectua calitativ prin analiza vizuală a cineticii segmentelor ventriculare corespunzător unei segmentări în funcţie de teritoriul coronarian irigat de fiecare arteră coronară, sau semicantitativ prin aplicarea unui scor de cinetică segmentară în funcţie de gradul de îngroşare parientală în sistolă. Tehnicile noi care prezintă „analysis tracking" (CMR-FT) permit determinarea parametrilor de straiu şi evaluarea deformării ventriculare ca expresie directă a funcţiei ventriculare.

RMN ÎN EVALUAREA PACIENTULUI CU FIBRILAŢIE ATRIALĂ

Evaluarea funcţiei şi dimensiunilor atriale se face în special pentru pacienţii cu fibrilaţie atrială, la care metoda permite atât evaluarea funcţiei diastolice cât şi cuantificarea gradului de fibroză atrială. In practica clinică se utilizează clasificarea UTAH pentru evaluarea prin RMN a extensiei fibrozei din atriul stâng, care s-a dovedit a se corela direct cu riscul de recurenţă după ablaţia de fibrilaţie atrială (Tabelul 3)15.

TABELUL 3. **Clasificarea UTAH a gradului de extensie a fibrozei atriale detectabile prin RMN**

Clasa UTAH	% fibroză atriată detectabilă prin RMN
Stadiul I - fibroză minima	0-5%
Stadiul II - fibroză uşoară	5-20%
Stadiul III - fibroză moderată	20-35%
Stadiul IV - fibroză extensivă	>35%

RMN ÎN BOALA CORONARIANĂ ISCHEMICĂ

Caracterizarea tisulară prin RMN

Substanţele de contrast utilizate în RMN sunt preparate pe bază de gadolinium, care sunt substanţe extracelulare. Această proprietate este utilizată în tehnicile de RMN pentru a evalua integritatea membranei celulare. În cazul unui miocard normal, în absenţa necrozelor miocitare, volumul de distribuţie al agentului de contrast este redus fiind limitat la spaţiul extracelular. Însă în cazul unei leziuni miocitare, alterarea integrităţii membranei celulare face ca agentul de contrast să penetreze în spaţiul intracelular iar volumul de distribuţie al agentului de contrast va creşte semnificativ. În cazul unui infarct miocardic vechi, ţesutul necrotic este înlocuit de ţesut fibros, cicatricea!. La nivelul ţesutului cicatricea!, volumul extracelular (ocupat de colagen extracelular) este crescut iar volumul de distribuţie al substanţei de contrast va fi mare. Astfel, cicatricea post-infarct miocardic se poate detecta la 10-20 de minute după injectarea de gadolinium, care se acumulează la nivelul regiunilor cicatriceale şi se poate vizualiza prin tehnicile *LGE pentru cuantificarea masei cicatricii post-infarct.*

Totodată, în centrul necrozei miocardice are loc afectarea microcirculaţiei, caz în care substanţa de contrast nu va penetra această zonă care va apărea neagră pe imaginile LGE indicând prezenţa unei zone de *obstrucţie microvasculară.*

RMN permite de asemenea evaluarea *edemului tisular* postinfarct prin tehnicile T2, vizualizând astfel aria la risc. Această evaluare este în mod particular utilizată pentru determinarea cantităţii de miocard salvat prin revascularizare, care reprezintă diferenţa dintre miocardul la risc şi miocardul necrozat. *Hemoragia intramiocardică* la nivelul miocardului necrozat duce la depozitarea fierului la acest nivel şi distorsiunea câmpului magnetic local. Ca rezultat, o scădere a semnalului la

achiziţia T2 delimitează aria de hemoragie, care s-a demonstrat a se corela cu evoluţia postinfarct [16].

Detectarea ischemiei miocardice prin RMN

Pentru detectarea ischemiei miocardice prin RMN se utilizează tehnici de stres, cum ar fi administrarea de dobutamină sau RMN de stres de perfuzie la primul pasaj.

RMN de stres cu dobutamină

La administrarea de dobutamină, are loc o stimulare inotropică care relevă prezenţa unei stenoze coronariene semnificative. Dobutamina duce la creşterea necesarului de oxigen la nivelul miocardului care în cazul unei stenoze semnficative nu poate fi suplinit de fluxul prin artera coronariană stenozată. Ca şi consecinţă, apar imediat ischemia teritoriului miocardic afectat şi hipokinezia regională, care ambele pot fi detectate de imagistica RMN.

RMN de stres de perfuzie la primul pasaj

Imagistica RMN de perfuzie miocardică realizează o spălare a agenţilor de contrast de către fluxul sangvin la primul pasaj prin miocard. În ţesutul miocardic situat distal de o stenoză coronariană semnificativă, microcirculaţia este dilatată la maxim în condiţii de repaus pentru a putea compensa scăderea de presiune cauzată de stenoza coronariană. În ţesutul miocardic irigat de artere coronariene non-stenotice, administrarea de vasodilatatoare duce la dilatarea microcirculaţiei, în timp ce în miocardul irigat de o coronară stenotică administrarea de vasodilatatoare nu poate induce o vasodilataţie suplimentară, deoarece în acest teritoriu capilarele sunt deja dilatate la maxim. De aceea, la administrarea de vasodilatatoare, teritoriile miocardice irigate de o arteră stenozată nu vor prezenta o creştere a perfuziei la RMN de prim pasaj, iar o augmentare redusă a semnalului în timpul primului pasaj indică prezenţa unei stenoze coronariene hemodinamic semnificative [17].

Protocolul de examinare RMN asociat cu administrarea de dobutamină permite evaluarea modificărilor cineticii celor 17 segmente ventriculare care sunt clasificate ca normokinetice, uşor hipokinetice, sever hipokinetice, akinetice sau diskinetice. O zonă ischemică care se extinde la nivelul a peste 3 segmente se consideră a fi asociată unui risc crescut, fiind recomandată revascularizarea acesteia. În cazul unui segment hipokinetic la repaus, un răspuns bifazic la stimularea inotropică cu dobutamină (prin recuperarea funcţiei contractile după injectarea de dobutamină) poate indica prezenţa unui miocard hibernant.

Criteriile RMN pentru prezenţa ischemiei miocardice sunt:

1) Persistenţa unui deficit de perfuzie pentru 3 până la 6 cicluri cardiace în timpul primului pasaj;

2) Deficit de perfuzie care corespunde unui teritoriu coronarian;

3) Deficit de perfuzie care se extinde pe cel puţin 50% din grosimea miocardului;

4) Hipoperfuzia este detectată la nivelul unui miocard viabil (LGE-negativ);

5) Prezenţa hiperemiei maximale în timpul primului pasaj.

Detectarea viabilităţii miocardice

Pe imaginile LGE afecţiunile care se caracterizează prin creşterea volumului de distribuţie al contrastului (necroza în IMA sau cicatricea în IM vechi) apar ca regiuni strălucitoare. Un grad crescut de transmuralitate, de peste 50%, sau o grosime a cicatricii de peste 4 mm asociate cu sub 4 mm margine de ţesut viabil sunt compatibile cu o probabilitate foarte mică de recuperare, în aceste cazuri nefiind de obicei indicată intervenţia de revascularizare.

Deoarece contrastul dintre ţesutul viabil şi cicatrice este foarte mare pe achiziţiile LGE, s-au dezvoltat metode automate sau semiautomate pentru cuantificarea absolută a masei cicatriceale şi a gradului de transmuralitate. Tehnica LGE poate detecta nu numai zonele de necroză dar şi zonele de obstrucţii microvasculare care se vizualizează în negru datorită faptului că substanţa de contrast nu perfuzează zonele cu microcirculaţie alterată.

Tabelul 4 sumarizează principalele tehnici de examinare în imagistica RMN cardiacă şi posibilele informaţii furnizate de acestea.

TABELUL 4. **Protocoale de RMN cardiac şi aplicabilitatea lor în caracterizarea tisulară din principalele afecţiuni cardiace**

Tehnica	Caracterizare tisulară	Condiţie clinică
„Early gadolinium enhancement" (1-3 minute)	Inflamaţia miocardică	Miocardite
„Late gadolinium enhancement" îngroşarea tardivă (10-15 minute)	Injuria miocardică ireversibilă (cicatricea postinfarct)	Post Infarct miocardic rară reflux
	Obstrucţia microvasculară	Post infarct/rară reflux
„Cartografiere" T2	Edem miocardic	Aria de miocard la risc, Miocardite
	Hemoragie intramiocardică	Postinfarct

Figurile 7-9 reprezintă exemplificări ale imaginilor RMN obţinute în scopul caracterizării tisulare.

RMN ÎN CARDIOMIOPATII

Efectuarea unei RMN este indicată în toate formele de cardiomiopatii, putând evalua funcţia ventriculară regională a VS (bazat pe îngroşarea peretelui, scurtarea fibrelor, wall stresul regional sau global tele-sistolic), cât şi funcţia VD. În cardiomiopatia dilatativă (CMD), cicatricile ischemice sunt localizate subendocardic şi pot fi detectate prin RMN. Semnul „bandă a punctuli mijlociu" apare la aproape 30% din CMD, este reprezentat de un strat septal intramural de semnal de intensitate crescută la LGE şi este asociat cu o frecvenţă crescută a aritmiilor.

Figura 7 - Imagine RMN a VS în ax scurt, în care secvenţa LGE tardiv pune în evidenţă o leziune ischemică transmurală la nivel de perete posterior VS.

În cardiomiopatiile hipertrofice (CMH), RMN este indicată pentru screningul familiilor pacienţilor cu CMH, iar asocierea cu tehnicile de strain permite diferenţierea hipertrofiei fiziologice (la atleţi) de CMH. Caracterizarea tisulară în CMH arată la LGE o fibroză regională care apare ca o arie focală cu semnal de intensitate crescută şi a cărei extensie se corelează cu riscul aritmogen, de insuficienţă cardiacă şi de moarte subită.

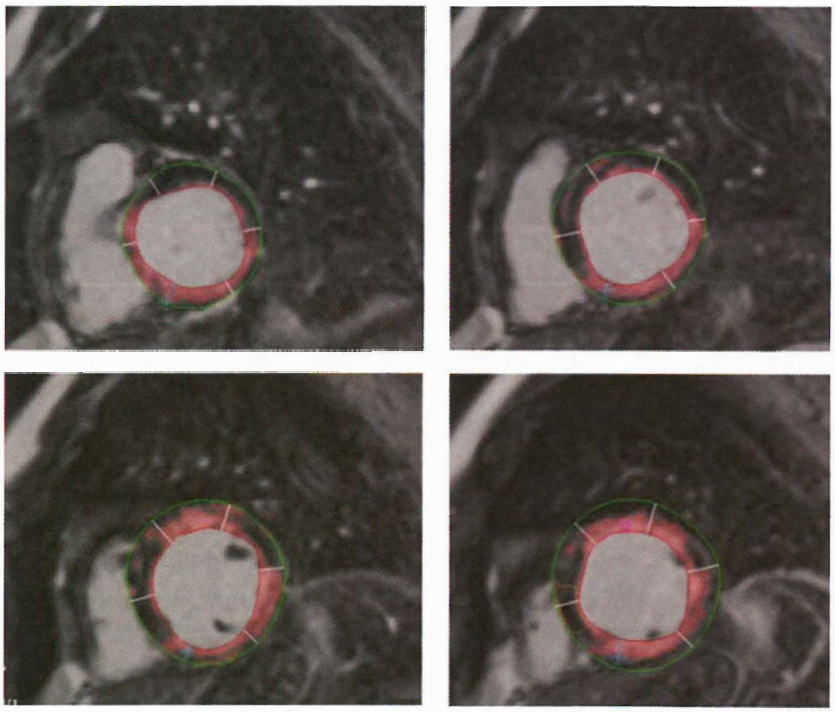
În displazia aritmogenă de VD caracterizarea tisulară arată prezenţa unor arii de intensitate crescută a semnalului LGE. Tehnica T1-weighted spin echo se utilizează pentru vizualizarea infiltrărilor grăsoase şi subţierii miocardului VD. Semnul este însă nespecific, putând apare şi în CMD sau miocardită. Printre criteriile majore de diagnostic ale displaziei aritmogene de VD se numără şi cele date de imagistica RMN, care includ: akinezie sau diskinezie sau dissincronism de contracţie al VD, asociat cu o fracţie de ejecţie a VD sub 40% sau cu un volum tele-diastolic indexat al

VD de peste 110 ml/m^2 la bărbaţi sau de peste 100 ml/m^2 la femei [18].

zintă clinic ca un sindrom coronarian acut şi este caracterizată RMN prin edem miocardic

Faza 1	\'olum	;\lasă	;\lio	Dimcnsuirea IM
Miocard	160.1O ml	168.10 g		
Dimensuirea IM	65.40 ml	68.67 g	40.85%	
- Supra-mărire	65.40 ml	68.67 g	40.85%	100.00%
- Sub-încărcare	0.00 ml	0.00 g	0.00 %	0.00%
Încărcare intermediară	0.00 ml	o.00 g	0.00%	
Extindere transmanuală extinsă	56.44 ml	59.26 g		

Figura 8 - Modalitatea de cuantificare a extensiei cicatricii miocardice post-infarct şi gradul de transmuralitate, pe baza imaginii LGE, utilizând softuri speciale.



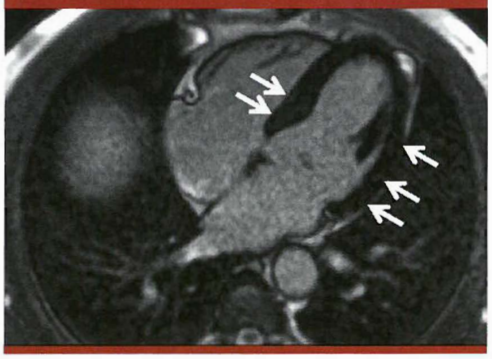


Figura 9 - Imagine RMN în ax lung 4 camere, care pune în evidenţă o leziune nonischemică parcelară mezocardiacă la nivel de perete lateral şi sept VS - aspect de miocardită.

În caz de **non-compactare ventriculară** RMN relevă dilatare ventriculară, hipokinezie globală sau regională şi raport anormal între un perete subţire compact şi un strat gros non-compactat, cu un raport non-compactat/compactat de peste 2,3. Un alt semn detectabil pentru RMN este prezenţa trombilor în recesusurile formate prin non-compactare.

Cardiomiopatia Takotsubo este o formă recent descrisă de cardiomiopatie care apare ca răspuns al miocardului la stres, care se pretipic şi rareori arii focale la LGE reflectând injurii tisulare reversibile.

RMN ÎN MIOCARDITE

Posibilitatea de caracterizare tisulară a miocardului face din RMN tehnica de elecţie pentru depistarea modificărilor de la nivelul ţesutului miocardic care apar în miocardite. Prin tehnicile de early enhancement (contrast T1-weighted fast spin echo) se poate vizualiza

inflamaţia miocardică în primele minute după administrarea de gadolinium. Prin maparea T2 se vizualizează *edemul legat de inflamaţie,* ca o creştere localizată sau globală a semnalului. Tehnica LGE identifică prezenţa de arii cu semnal de intensitate crescută în caz de injurie miocardică ireversibilă, fără ca cicatricea să implice stratul subendotelial.

RMN ÎN ALTE AFECŢIUNI MIOCARDICE

În caz de *sarcoidoză,* se vizualizează cicatrici miocardice care nu corespund unui teritoriu de distribuţie coronariană şi pot fi subendocardice, intramurale, punctiforme sau confluente transmurale. Amioloidoza se caracterizează RMN prin hipertrofie concentrică şi îngroşarea septului interatrial. Tipic pentru amiloidoză este miocardul inomogen, difuz ceţos la LGE, cu creşterea semnalului LGE global subendocardic. *Sideroza* se vizualizează cel mai bine prin tehnicile de T2 mapping, care permit evaluarea conţinutului în fier, putând servi la monitorizareea tratamentului.

ANGIOGRAFIA RMN

Angiografia RMN permite vizualizarea vaselor mari, prin 2 tehnici:

- tehnica noncontrast, care dă un semnal strălucitor pentru sânge şi absenţa semnalului pentru structurile înconjurătoare;
- tehnica cu substanţă de contrast, în care sangele apare strălucitor.

În cazul stenozelor carotidiene sau vertebrale, anevrismelor intracraniene, malformaţiilor arteriovenoase sau fistulelor se recomandă utilizarea echipamentelor de 3T. De menţionat că în aceste cazuri RMN poate servi şi la cuantificarea fluxului sangvin.

ANGIOGRAFIA RMN ÎN AFECŢIUNILE CARDIACE CONGENITALE

Este des utilizată în evaluarea unor malformaţii complexe, cum ar fi tetralogia Fallot, transpoziţia de vase mari, anomalia Ebstein, ventriculul drept cu dublă ieşire sau unele defecte septale 19.

IMAGISTICA NUCLEARĂ ÎN CARDIOLOGIE

Conform ghidurilor internaţionale, pacienţii cu probabilitate pre-test intermediară de boală coronariană (15-85%) şi funcţie ventriculară normală trebuie să beneficieze de evaluare imagistică neinvazivă ca prim pas pentru detectarea sau excluderea prezenţei bolii coronariene. Unul din testele neinvazive disponibile pentru detectarea ischemiei miocardice inductibile la stres este reprezentat de imagistica de perfuzie miocardică, care poate fi efectuată fie prin SPECT fie prin PET. Se consideră ca la cei cu probabilitate de 15-50% testul de elecţie este Angiografia CT, care are o mare valoare predictivă negativă, in timp ce la cei cu probabilitate pre-test de 50-85% se recomandă testarea de perfuzie miocardică de stres, care se poate realiza printr-o tehnică imagistică nucleară asociată cu administrarea de vasodilatatoare (adenozină sau dipiridamol) sau cu dobutamină.

IMAGISTICA DE PERFUZIE MIOCARDICĂ PRIN SPECT

Principiul imagisticii de perfuzie miocardică se bazează pe utilizarea anumitor substanţe radiofarmaceutice care au proprietatea de a perfuza ţesutul miocardic sănătos, pentru a detecta zonele cu tulburări de perfuzie, în care radiotrasorul nu este captat iar zona se va vizualiza ca o arie rece, hipocaptantă.

Principalele radiofarmaceutice utilizate în imagistica de perfuzie miocardică sunt thaliu-201 şi radiofarmaceutice marcate cu technețiu-99m – sestamibi şi tetrofosmin. Tehnica SPECT se bazează pe injectarea unui radiotrasor specific (ex, 20 lthalium chloride sau tech-

netium -99m) în circulaţia sistemică în repaus (pentru evaluarea viabilităţii miocardice) sau în timpul unei testări farmacologice (în cazul imagisticii ischemiei). Captarea 201 Tl depinde de integritatea pompei Na-K, în timp ce captarea Te depinde de prezenta unei funcţii mitocondriale normale. Aceste molecule radioactive sunt captate de celulele miocardice viabile în funcţie de fluxul miocardic regional, emiţând fotoni care reprezintă sursa de informaţii pentru SPECT[20].

În cadrul protocolului de imagistică de perfuzie miocardică se injectează radiotrasorul, după care imaginile sunt achiziţionate:

- iniţial imediat după administrare, în condiţii de stres, după care
- la 4 ore post-injectare pentru a reflecta perfuzia în repaus[21].

Vizualizarea captării regionale a radiotrasorului reflectă distribuţia regională a fluxului sangvin la nivel miocardic. Prezenţa captării ^{201}Th indică prezenţa viabilităţii miocardice în această zonă, fără a exclude însă prezenţa tulburărilor de cinetică ventriculară.

O captare redusă a trasorului la stress comparativ cu radiocaptarea la repaus relevă existenţa unei hipoperfuzii miocardice relative cauzate de o stenoză coronariană semnificativă. O radiocaptare redusă atât în repaus cât şi la stress semnifică de obicei existenţa unei cicatrici miocardice. Imagistica SPECT este consumatoare de timp, implică o expunere crescută la radiaţii şi oferă imagini de rezoluţie joasă.

TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI (PET)

Tomografia cu emisie de pozitroni este o tehnică de imagistică cu radionuclizi utilizată în special pentru cuantificarea absolută a fluxului miocardic, evaluarea perfuziei miocardice, evaluarea viabilităţii miocardice şi detectarea inflamaţiei de la nivelul cordului şi vaselor. PET este în prezent singura tehnică imagistică care poate cuantifica cu exactitate perfuzia miocardică, metabolismul aerob şi anaerob şi inervarea cardiacă. PET permite cuantificarea perfuziei miocardice în termeni absoluţi (mL/g/min) la repaus şi în timpul testului cu vasodilatatoare, şi deci calcularea rezervei de perfuzie miocardică, permiţând astfel evaluarea disfuncţiei microcirculatorii asociate cu stadiile timpurii ale aterosclerozei precum şi evaluarea severităţii defectelor de perfuzie în boala multivasculară[22].

Imagistica PET utilizează injectarea intravenoasă de radiotrasori care emit pozitroni în timpul unui test de stres farmacologic şi la repaus. Radiotrasorii (82Rb sau 13N-ammonia) sunt extraşi în mod activ de către celulele miocardice sau difuzează la nivel miocardic proporţional cu fluxul miocardic.

PET prezintă câteva avantaje comparativ cu SPECT pentru detectarea CAD, cum ar fi nivelul mai redus de radiaţii, calitate superioară a imaginii şi acurateţe mai mare a diagnosticului. PET este tehnica de elecţie pentru detectarea bolii microvasculare, fiind însă o tehnică mai scumpă şi care se bazează pe radiotrasori mai puţin disponibili decât SPECT. Prezenţa unor defecte largi de perfuzie în multiple teritorii coronariene reprezintă semne de prognostic negativ, ca şi scăderea tranzitorie a FE post-stres. Se consideră că pacienţii cu un defect de perfuzie de peste 10% din totalul miocardului VS (>2 segmente din 17) reprezintă o clasă de risc crescut.

IMAGISTICA NUCLEARĂ ÎN EVALUAREA VIABILITĂŢII MIOCARDICE ŞI MIOCARDULUI HIBERNANT

Imagistica metabolică PET, prin utilizarea 18F-deoxyglucozei (FDG) este metoda prin care se evaluează viabilitatea miocardică în cardiomiopatia ischemică, deoarece markerul miocardului hibernant este reprezentat de utilizarea crescută a glucozei în ţesuturile ischemice şi hipoperfuzate. În miocardul hibernant, oxidarea acizilor graşi liberi este

subregulată datorită deficitului în aprovmonarea cu oxigen, în timp ce glicoliza anaerobă (şi deci captarea FDG) este crescută.

Paternul tipic de miocard viabil, hibernant, constă în captarea regională crescută a FDG-ului (metabolism prezent) asociată cu reducerea perfuziei (prin SPECT sau PET de perfuzie), în timp ce scăderea captării FDG-ului asociată cu hipoperfuzie indică leziuni miocardice ireversibile şi miocard neviabil.

Principalele informaţii furnizate de tehnicile de imagistică nucleară în evaluarea viabilităţii miocardice sunt sumarizate în Tabelul 8.

TABELUL 8. **Informaţii furnizate de imagistica nucleară în evaluarea miocardului postinfarct**

Miocard	Cinetică (Eco, RMN, SPECT)	Perfuzie (SPECT/ PET)	Metabolism (PET)
Normal	Normală	Normală	Normal
Cicatrice	Alterată	Redusă	Redus
Viabil, hibernat	Alterată	Redusă	Normal
Siderat	Alterată	Normală	Normal

O altă aplicaţie a tehnicilor de imagistică nucleară în cardiologie o reprezintă evaluarea funcţiei ventriculare prin ventriculografie cu radionuclizi, care prezintă avantajul că fracţia de ejecţie se calculează direct prin substracţia imaginilor tele-sistoice şi tele-diastolice fără asumpţii geometrice referitoare la forma VS.

BIBLIOGRAFIE

1. Achenbach S. Technology of cardiac computed tomography. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Li.ischer TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.01 12.
2. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8: 579-96.
3. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coli Cardiol 1990; 15: 827-32.
4. Valenti V, Hartaigh O, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Truong QA, Shaw LJ, Knapper J, Kelkar AA, Sandesara P, Lin FY, Sciarretta S, Chang HJ, Callister TQ, Min JK. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8: 900-9.
5. Montalescot G, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Budaj CAA, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wali EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Eroi C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
6. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. Eur Heart J 2010; 31: 1442-8.
7. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, Nieman, K, Pontone G, Raff GL. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. J Cardiovasc Comput Tomogr 2014;8(5):342-58.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Eroi <, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem, U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J; Management of

Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37(3):267-315.

9. Maurovich-Horvat P. Coronary computed tomography angiography: imaging of coronary atherosclerotic plaque. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0115.
10. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, Scheffel H, Ferencik M, Kriegel MF, Seifarth H, Virmani R, Hoffmann U. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5: 1243-52.
11. Singh A, Nazir N, Mor-Avi V, Patel AR. Computed tomography myocardial perfusion. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0116.
12. Singh A, Mor-Avi V, Patel AR. Update on computed tomography myocardial perfusion imaging. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2016; 9: 19.
13. Marwan M, Achenbach S. Computed tomography for cardiac interventions. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0118.
14. Marwan M, Achenbach S. Role of cardiac CT before transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Curr Cardiol Rep 2016; 18: 21.
15. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. JAMA 2014; 311: 498-506.
16. Schwitter J. Coronary artery disease. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0126.
17. Neglia D, Gaemperli O. Heart failure. ESC CardioMed (3 ed.) Edited by Camm AJ, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW. Oxford University Press 2018 DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0126.
18. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation 2010; 121: 1533-41.
19. Babu-Naravan SV. Congenital heart disease. Edited by Camm J, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW. ESC CardioMed(3 ed.). Oxford University Press 2018. DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0107.
20. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, Niinuma H, Yoshioka K, Kitagawa K, Nakamori S, Laham R, Vavere AL, Cerci RJ, Mehra VC, Nomura C, Kofoed KF, Jinzaki M, Kuribayashi S, de Roos A, Laule M, Tan SY, Hoe J, Paul N, Rybicki FJ, Brinker JA, Arai AE, Cox C, Clouse ME, Di Carii MF, Lima JA. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. Eur Heart J 2014; 35: 1120-30.
21. Stan C., Stănescu D. Imagistica nucleară în cardiologie. În: Ginghină C. Mic tratat de Cardiologie. Edited by Edituta Academiei Române, 2010.
22. Bengel F. Basic principles and technological state of the art: PET. Edited by Camm J, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW. ESC CardioMed(3 ed.). Oxford University Press 2018. DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0120.

CAPITOLUL

7

Cardiologia invazivă (tehnici, indicaţii)

Coronarografia 151
Indicaţiile coronarografiei 151
Contraindicaţiile coronarografiei 153
Pregătirea pacientului 153
Tehnica coronarografiei 154
Interpretarea leziunilor coronariene 158
Complicaţiile coronarografiei 161
Evaluarea hemodinamică si imagistică intra-coronariană 161
Evaluarea hemodinamică intra-coronariană 161
Imagistica intra-coronariană 162
Intervenţiile coronariene percutane 163
Angioplastia cu balon 164
Angioplastia cu stent 164
Aterectomia coronariană 165
Complicaţiile intervenţiilor coronariene percutane 165
Tratamentul intervenţional al bolilor valvulare cardiace 166
Intervenţiile percutane asupra valvei aortice. 166
Intervenţiile percutane asupra valvei mitrale. 168
Intervenţiile percutane asupra valvei pulmonare 168
Bibliografie 169

Cardiologia invazivă reprezintă o supra-specialitate a cardiologiei care include atât metode de diagnostic invaziv a bolilor cardio-vasculare (evaluarea angiografică a multiplelor teritorii vasculare, coronariene şi periferice, determinarea presiunilor şi oximetriilor din cavităţile inimii, a debitelor cardiace şi rezistenţelor vasculare pulmonare şi sistemice) cât şi metode terapeutice destinate tratamentului bolii arteriale coronariene sau periferice, bolilor vasculare sau structurale cardiace, apărute ca o alternativă la revascularizarea chirurgicală.

CORONAROGRAFIA

Coronarografia reprezintă „standardul de aur" în identificarea leziunilor coronariene aterosclerotice şi oferă cele mai multe informaţii anatomice pentru a decide terapia corespunzătoare fiecărui pacient cu boală cardiacă ischemică în parte, terapie medicamentoasă, intervenţie coronariană percutană sau bypass aorto-coronarian. Prima coronarografie a fost efectuată de Mason Sones în 1959.

INDICAŢIILE CORONAROGRAFIEI

Având în vedere că rata complicaţiilor majore asociate cu coronarografia este <0.5% şi rata mortalităţii <0.08%, există puţini pacienţi care nu pot efectua în siguranţă această procedură invazivă. Cu toate acestea, recomandarea de coronarografie trebuie bazată pe evaluarea raportului risc-beneficiu pentru fiecare pacient în parte. În Tabelul 1 se regăsesc principalele indicaţii pentru coronarografie.

TABELUL 1. **Indicațiile pentru coronarografie**[1]

A. Suspiciune boală cardiacă ischemică (fără PCI, BAC sau coronarografie ce să arate leziuni ≥50%)	
Suspiciune sindrom coronarian acut	
1	Şoc cardiogen cu suspiciune de sindrom coronarian acut
2	STEMI sau suspiciune de STEMI
3	Angină instabilă sau NSTEMI indiferent de riscul GRACE sau TIMI
4	Suspiciune de sindrom coronarian acut ce asociază tulburare segmentară de cinetică a ventriculului stâng sau defect de perfuzie miocardică în repaus nou apărute
Suspiciune de boală cardiacă ischemică fără test de stres non-invaziv	
5	Pacient simptomatic cu probabilitate pre-test înaltă
6	Pacient simptomatic cu FE<50% sau tulburare segmentară de cinetică a ventriculului stâng de etiologie necunoscută
7	Suspiciune complicaţie indusă de boala cardiacă ischemică (regurgitare mitrală ischemică, defect septal ventricular)
8	După transplant cardiac dacă pacientul nu a efectuat coronarografie în ultimele 6 luni
Suspiciune de boală cardiacă ischemică cu test de stres non-invaziv	
9	Test ECG de efort cu risc înalt indiferent de simptomatologia pacientului (ex. Scor Duke ≤-11, supra denivelare segment ST, hipotensiune în timpul efortului, tahicardie ventriculară)
10	Pacient simptomatic cu test imagistic de stres cu risc intermediar (arie de ischemie miocardică de 5-10% la SPECT şi PET de stres sau tulburare de cinetică inductibilă la stres într-un singur segment miocardic la ecocardiografia de stres sau RM de stres)
11	Pacient asimptomatic sau simptomatic cu test imagistic de stres cu risc înalt (arie de ischemie miocardică de >10% la SPECT şi PET de stres sau tulburare de cinetică inductibilă la stres în ≥2 segmente miocardice la ecocardiografia de stres sau RM de stres)
12	Pacient asimptomatic sau simptomatic cu disfuncţie de ventricul stâng (FE≤40%) şi dovada viabilităţii miocardice în segmentele disfuncţionale prin PET, RM, SPECT, ecocardiografie de stres
13	Teste non-invazive neconcludente
Suspiciune de boală cardiacă ischemică la pacient cu angioCT coronarian	
14	Pacient simptomatic cu leziune coronariană ≥50% indiferent de teritoriul coronarian afectat
15	Pacient simptomatic cu leziune coronariană de severitate neclară, posibil obstructivă
B. Boală cardiacă ischemică cunoscută (istoric de infarct miocardic, PCI, BAC sau leziuni semnificative la coronarografie)	
Pacienţi trataţi conservator sau revascularizaţi	
16	Test de stres non-invaziv cu risc intermediar la un pacient simptomatic cu agravarea simptomelor sau simptome limitante
17	Test de stres non-invaziv cu risc înalt indiferent de simptomatologie
C. Aritmii	
18	Stop cardiac resuscitat
19	Fibrilaţie ventriculară sau tahicardie ventriculară susţinută indiferent de simptome
D. Valvulopatii	
20	Evaluarea preoperatorie a pacienţilor cu o valvulopatie severă dacă prezintă: - Istoric de boală cardiacă ischemică - Ischemie miocardică suspectată prin prezenţa anginei sau testelor non-invazive anormale - Disfuncţie sistolică de ventricul stâng - Bărbaţi >40 de ani sau femei post-menopauză - Risc cardiovascular intermediar sau înalt

E.	Bolile cardiace congenitale
21	La pacienţii cu dureri toracice sau cu dovezi de ischemie miocardică la testele non invazive, înainte de corecţia chirurgicală a bolii cardiace congenitale
22	Inainte de corecţia chirurgicală a bolii cardiace congenitale, la pacienţii cu susptcmne de anomalii coronariene (stenoze congenitale de artere coronare, fistule arterio-venoase coronariene, anomalii de origine ale arterei coronare stângi)
23	Înainte de corecţia chirurgicală a unor boli cardiace congenitale, care sunt cunoscute că asociază anomalii coronariene
24	Pacienţii tineri resuscitaţi după un stop cardiac fără cauză elucidată
25	Înainte de corecţia chirurgicală a unor boli cardiace congenitale la bărbaţi >40 de ani sau femei postmenopauză
26	Înainte de corecţia chirurgicală a unei boli cardiace congenitale la un adult care asociază factori de risc pentru boală cardiacă ischemică

BAC - bypass aorto-coronarian, *FE* - fracţie de ejecţie, *NSTEMI* - infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment *ST, PET* - tomografie cu emisie de pozitroni, *PCI* - intervenţie coronariană percutană, *RM* - rezonanţă magnetică, *SPECT* - scintigramă miocardică, *STEMI* - infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

CONTRAINDICAŢIILE CORONAROGRAFIEI

Nu există o contraindicaţie clară, absolută pentru efectuarea coronarografiei. Principalele contraindicaţii relative sunt reprezentate de[2]:

- infecţie la locul de puncţie
- infecţie netratată
- febră neexplicată
- anemie severă definită ca hemoglobină <8 mg/dl
- tulburare de coagulare intrinsecă sau iatrogenă (nu se efectuează la un INR >1.8)
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- toxicitate digitalică
- reacţie alergică în antecedente la substanţa de contrast în absenţa unei pregătiri în prealabil cu glucocorticoizi
- insuficienţa renală acută
- endocardita activă netratată
- insuficienţa cardiacă decompensată
- pacient necooperant.

În prezenţa acestor contraindicaţii relative este necesară evaluarea raportului risc-beneficiu al procedurii.

PREGĂTIREA PACIENTULUI

Pacientul trebuie informat legat de riscurile şi beneficiile efectuării coronarografiei şi va semna consimţământul informat.

Toţi pacienţii trebuie să efectueze pre-procedural un set de analize de laborator (hemogramă, uree, creatinină, glicemie, transaminaze, INR, aPTT, grup de sânge, ionogramă) electrocardiogramă şi ecocardiografie.

Se va monta o linie venoasă de calibru adecvat şi pacientul va fi pregătit corespunzător la locul de puncţie (ras şi dezinfectat).

Tratamentul cu metformin se va întrerupe cu 24 de ore înainte de procedura şi nu se va administra în următoarele 48 de ore datorită riscului de nefrotoxicitate.

Pacienţii trebuie să fie bine hidrataţi înainte cât şi după efectuarea coronarografiei pentru a scădea riscul de nefropatie de contrast. Se recomandă administrarea de 500-1 000 ml ser fiziologic cu 12 ore înainte de procedură, în special la pacienţii cu boală cronică de rinichi şi 500 ml ser fiziologic după procedură. La pacienţii cu disfuncţie renală se poate administra 600 mg x 2/zi de N-acetilcisteina cu 24 de ore înainte de intervenţie, deşi nu s-a

dovedit o eficienţă clară a acestei atitudini. Este necesară dozarea creatininei serice la 24-48 de ore după procedură, în special la pacienţii cu disfuncţie renală preexistentă.

In caz de alergie la substanţa de contrast se recomandă următorul protocol de desensibilizare:

- dacă procedura nu este urgentă se administrează prednison 50 mg oral cu 13 ore, 7 ore şi 1 oră înainte de procedură sau metilprednison 32 mg oral cu 12 ore şi 2 ore înainte de procedură sau hidrocortizon 200 mg i.v cu 4-6 ore înainte de procedură, toate asociate cu tratament antihistaminic (de exemplu difenhidramina 50 mg oral, i.m sau i.v) cu 1 oră înainte de procedură. Medicaţia antihistaminică i.v nu se recomandă a se administra pacienţilor hipotensivi; dacă procedura trebuie efectuată imediat este important să se administreze antihistaminic i.v având în vedere că administrarea intravenoasă de glucocorticoizi trebuie să se facă cu minim 4-6 ore înainte de procedură pentru ca aceasta să fie eficientă[3].

TEHNICA CORONAROGRAFIEI

Primul pas în realizarea coronarografiei îl reprezintă obţinerea unui acces vascular prin introducerea unei teci arteriale, care poate fi femural, radial sau brahial efectuată sub anestezie locală. Abordul femural a fost mult timp cel mai utilizat abord arterial, fapt datorat diametrului mai mare al arterei femurale comune ce face ca accesul să fie mai facil. Actual există studii care au arătat un beneficiu în ceea ce priveşte mortalitatea în cazul abordului radial faţă de cel femural, în special la pacienţii cu sindrom coronarian acut, beneficiu determinat predominant de scăderea complicaţiilor hemoragice post-procedural4. Astfel, abordul radial a primit clasă de indicaţie I la pacienţii cu STEMI în ghidul european. Când se realizează abord radial se recomandă administrarea de rutină pe teaca arterială de tratament anticoagulant (5000 U heparină nefracţionată) pentru a evita tromboza arterială şi diluţie de nitroglicerină pentru a evita spasmul arterial. Acest lucru nu este necesar când se realizează abordul femural.

După procedură, teaca arterială va fi scoasă şi se va face compresie manuală până la oprirea sângerării, ulterior pansament compresiv. Teaca femurală poate fi scoasă imediat după o procedură diagnostică sau la minim 2 ore după o procedură terapeutică în care s-a administrat tratament anticoagulant, cu excepţia cazurilor când se foloseşte un dispozitiv de închidere femurală (AngioSeal, MYnxGrip, Proglide). Teaca radială se scoate imediat după o procedură de diagnostic sau terapeutică. Se recomandă menţinerea pansamentului compresiv şi repaus la pat timp de 8-1 O ore după puncţia femurală. În cazul puncţiei radiale pacientul va purta un pansament compresiv sau dispozitiv de compresie radială (TR Band) timp de 2-4 ore, nemaifiind obligatoriu repausul la pat.

Intubarea arterelor coronare se face utilizând diverse catetere care prezintă curbe preformate. Cele mai utilizate catetere de diagnostic sunt Judkins Left şi Judkins Right pentru artera coronară stângă, respectiv dreaptă. Prin acestea se introduce substanţa de contrast intra-coronarian moment în care se realizează o achiziţie radioscopică în format digital. Substanţa de contrast opacifică lumenul liber al arterei coronare, astfel încât prin coronarografie nu se poate vedea peretele vascular.

Evaluarea corectă coronarografică necesită injectarea de substanţă de contrast intra-coronarian în mai multe incidenţe pentru a evalua fiecare segment coronarian şi pentru a evita efectul de scurtare şi suprapunere a diverselor ramuri coronariene. Se pot realiza angulaţii ale tubului oblic anterior stâng (OAS), oblic anterior drept (OAD), caudal şi cranial.

În general, pentru artera coronară stângă se efectuează 5 incidenţe, cu posibilitatea efectuării altor incidenţe pentru a evidenţia anumite segmente coronariene. Aceste incidenţe standard sunt:

- OAD 30° caudal 20° - se vizualizează bifurcaţia trunchiului comun (TC), segmentele proximale ale arterei descendente anterioare

(ADA) şi arterei circumflexe (ACX) cu ramurile marginale (Figura 1)

- OAD 10° cranial 40° - se vizualizează ADA în segmentele mediu şi distal, cu o separare adecvată a ramurilor septale de cele diagonale, precum şi segmentul distal ACX. Nu aduce informaţii despre ACX proxima! deoarece se suprapune (Figura 2)

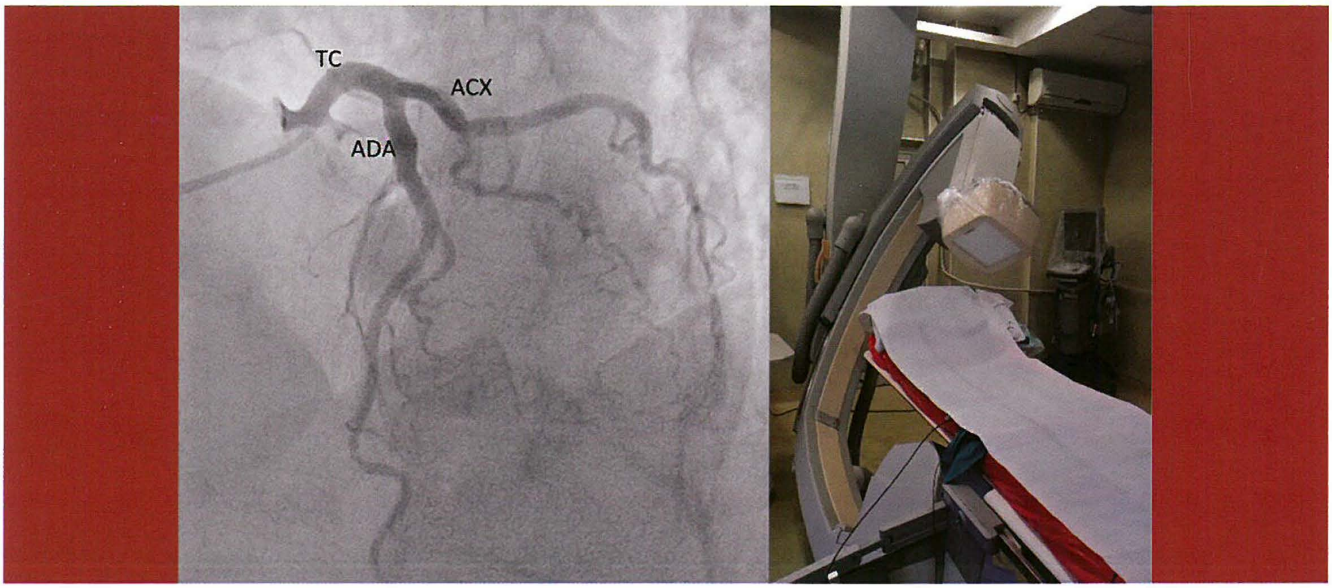


Figura 1. - Coronarografie arteră coronară stângă - Incidenţă Oblic Anterior Drept 30° caudal 20° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic).

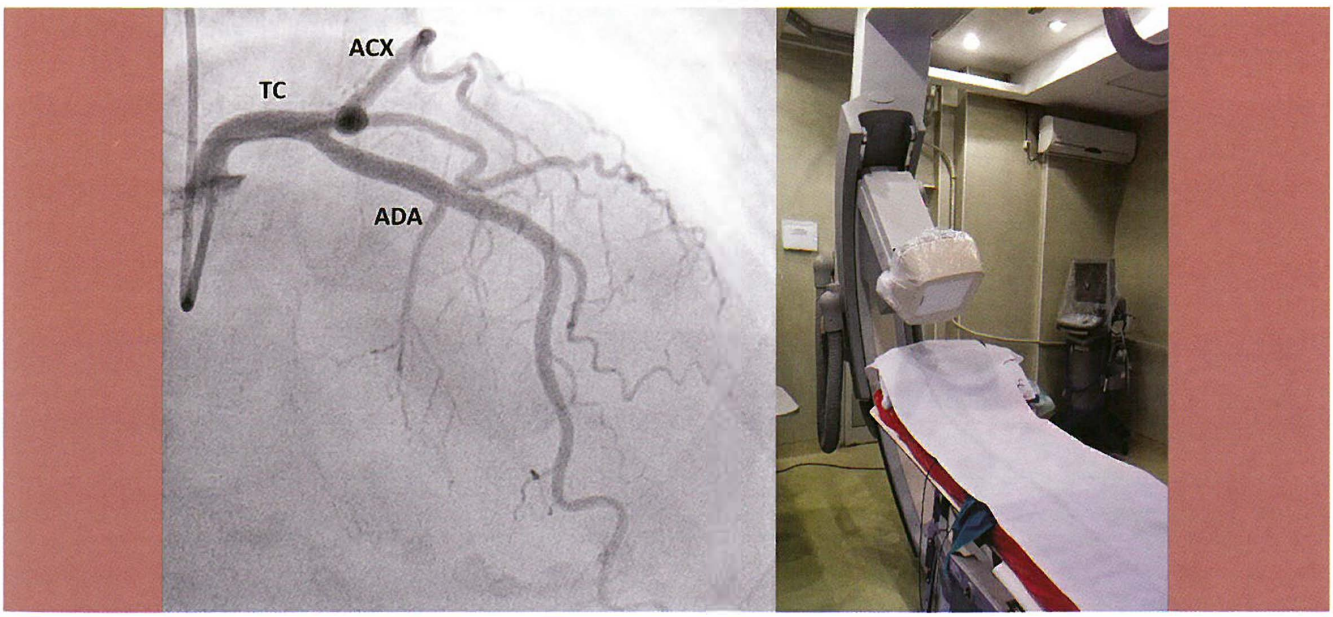


Figura 2. - Coronarografie arteră coronară stângă - Incidenţă Oblic Anterior Drept 10° cranial 40° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic).

- OAS 30° cranial 30° - permite expunerea TC şi ADA cu vizualizarea tuturor segmentelor, precum şi delimitarea ramurilor septale de cele diagonale (Figura 3)

- OAS 40-60° caudal 30° (incidenţa Spider) - permite vizualizarea TC, bifurcaţiei acestuia, ostiumurilor şi segmentelor proximale ADA, ACX şi ramul intermediar. Determină o scurtare şi o evaluare slabă a segmentelor medii şi distale ADA şi ACX (Figura 4)

- Anteroposterior (AP) caudal 30-40° - permite vizualizarea TC, bifurcaţiei acestuia şi etalarea atât a ADA cât şi a ACX (Figura 5)

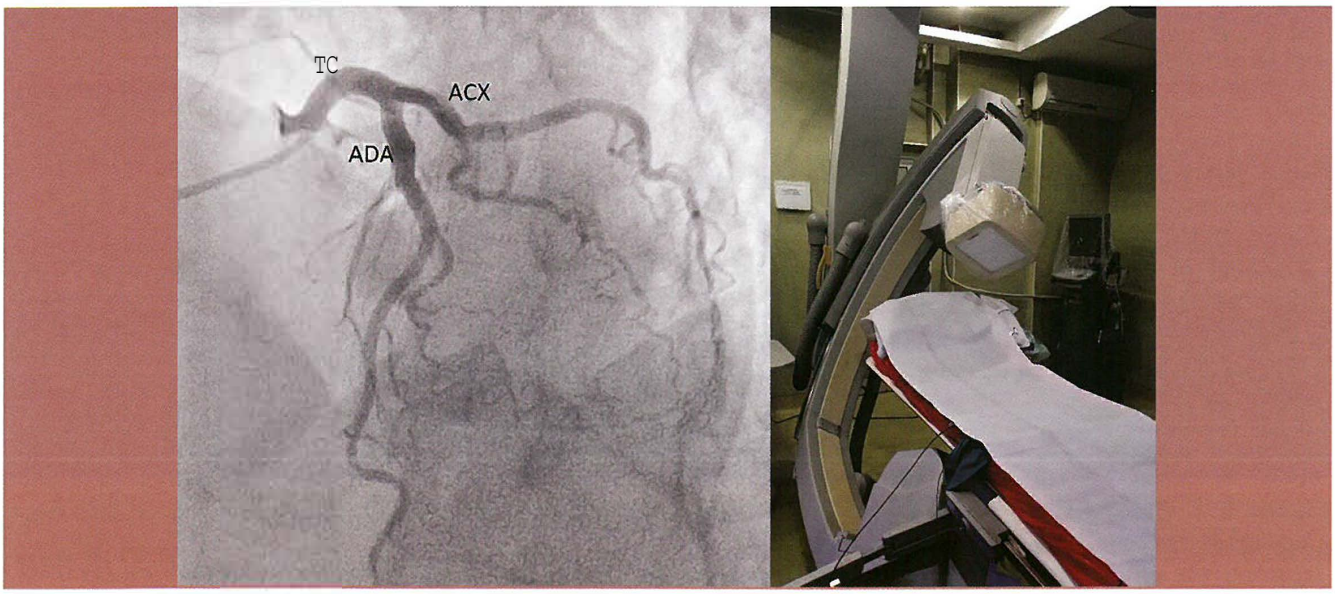


Figura 3. - Coronarografie arteră coronară stângă - Incidenţă Oblic Anterior Stâng 30° cranial 20° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic).

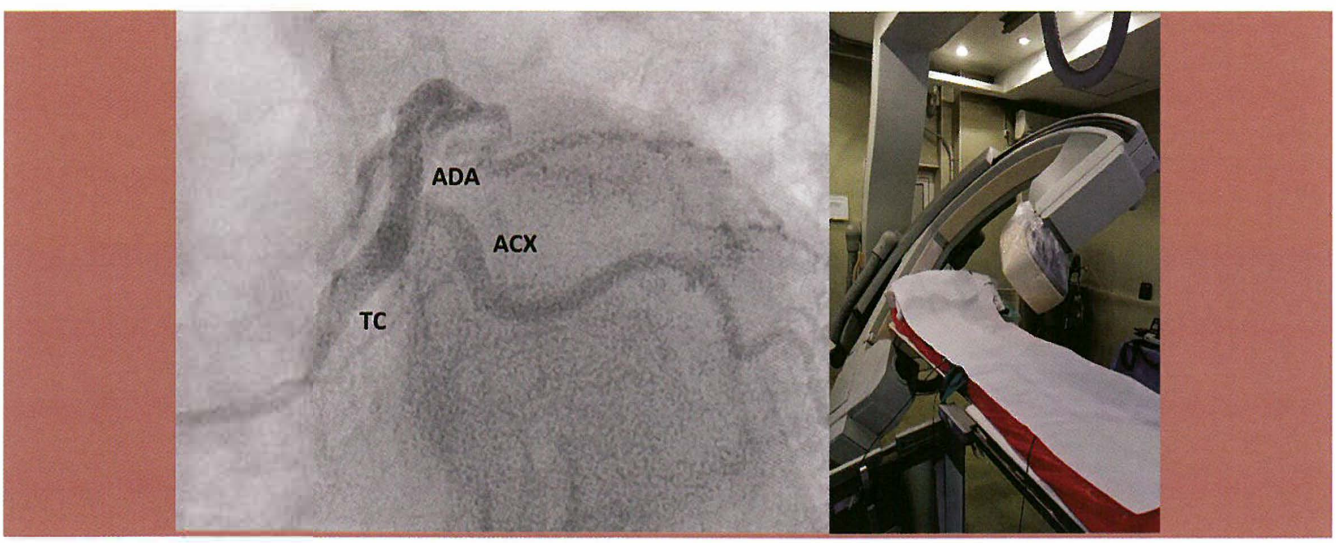


Figura 4. - Coronarografie arteră coronară stângă - Incidenţă Oblic Anterior Stâng 50° cauoal 30° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic).

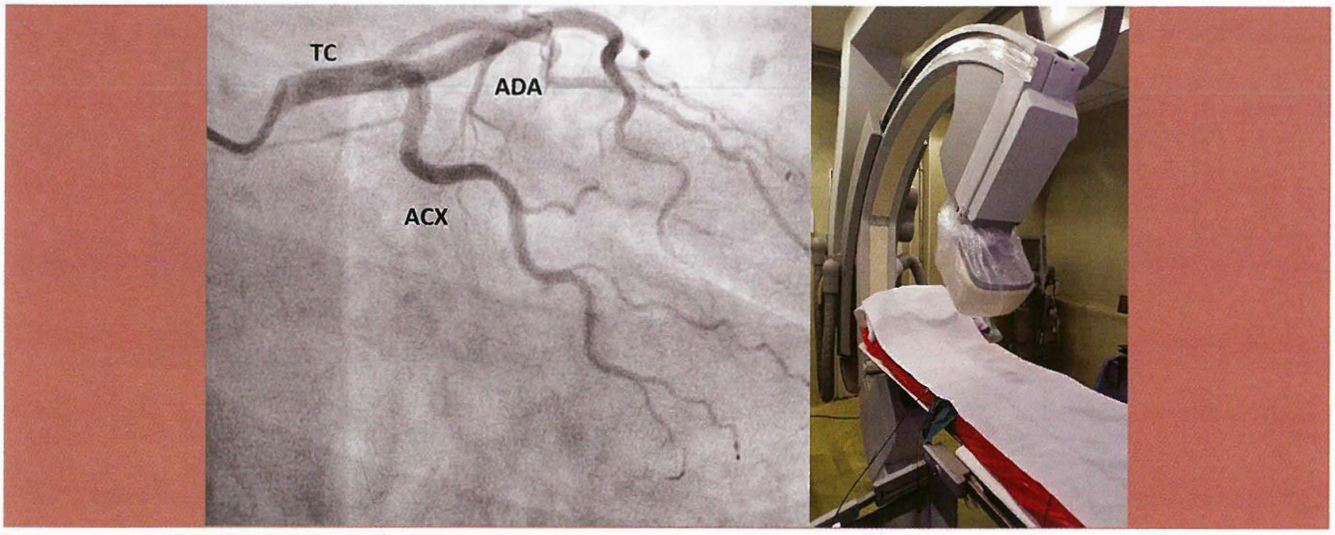


Figura 5. - Coronarografie arteră coronară stângă - Incidenţă Antero-posterior caudal 40° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic)

Se poate utiliza inc.idenţa AP simplă pentru evaluarea ostiumului arterei coronare stângi cu artera retro-ventriculară posterioară (RVP) (Figura 6);

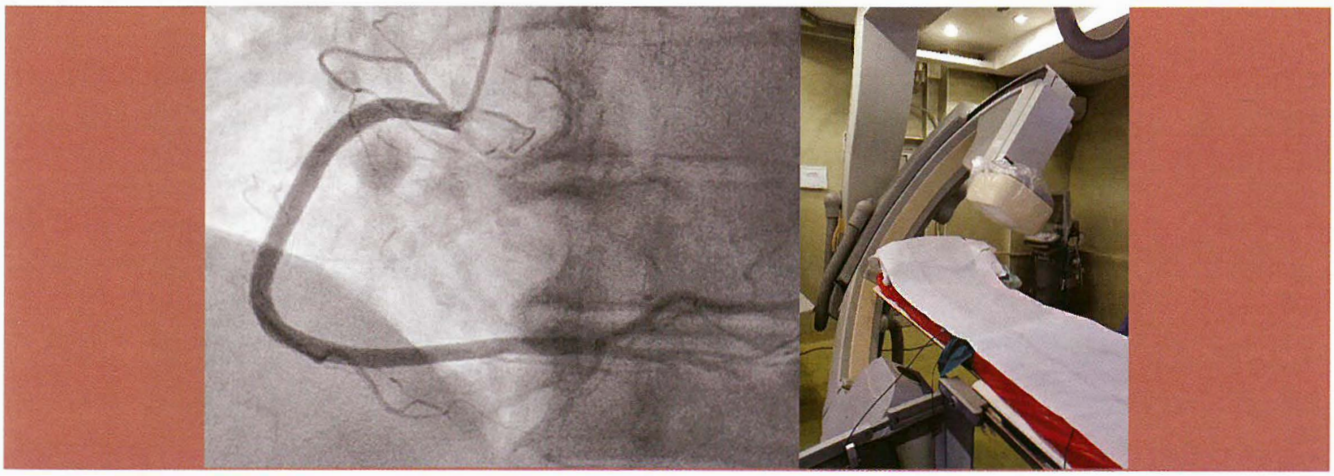


Figura 6. - Coronarografie arteră coronară dreaptă - Incidenţă Oblic Anterior stâng 30° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic).

şi incidenţa lateral stâng pentru evaluarea segmentelor proxima! şi distal ADA.

Pentru artera coronară dreaptă (ACD) sunt suficiente 3 incidenţe angiografice:

- OAS 30° - se vizualizează bine ostiumul ACD şi segmentele I, II şi III, dar cu suprapunerea arterei interventriculare posterioare (IVP)

- OAS 30° cranial 20° - permite deschiderea bună a bifurcaţiei ACD şi vizualizarea corectă a JVP şi RVP (Figura 7);

- OAD 30° - permite vizualizarea segmentului II şi încărcării prin colaterale a ramurilor din artera coronară stângă (Figura 8);

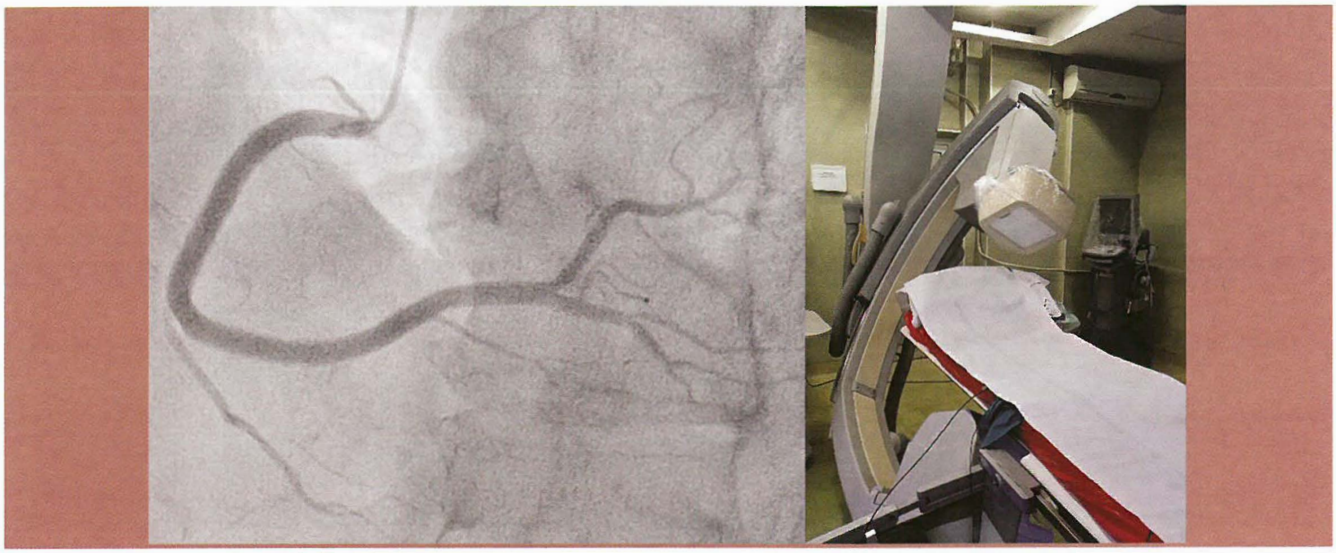


Figura 7. - Coronarografie arteră coronară dreaptă - Incidenţă Oblic Anterior Stâng 30° cranial 20° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic).

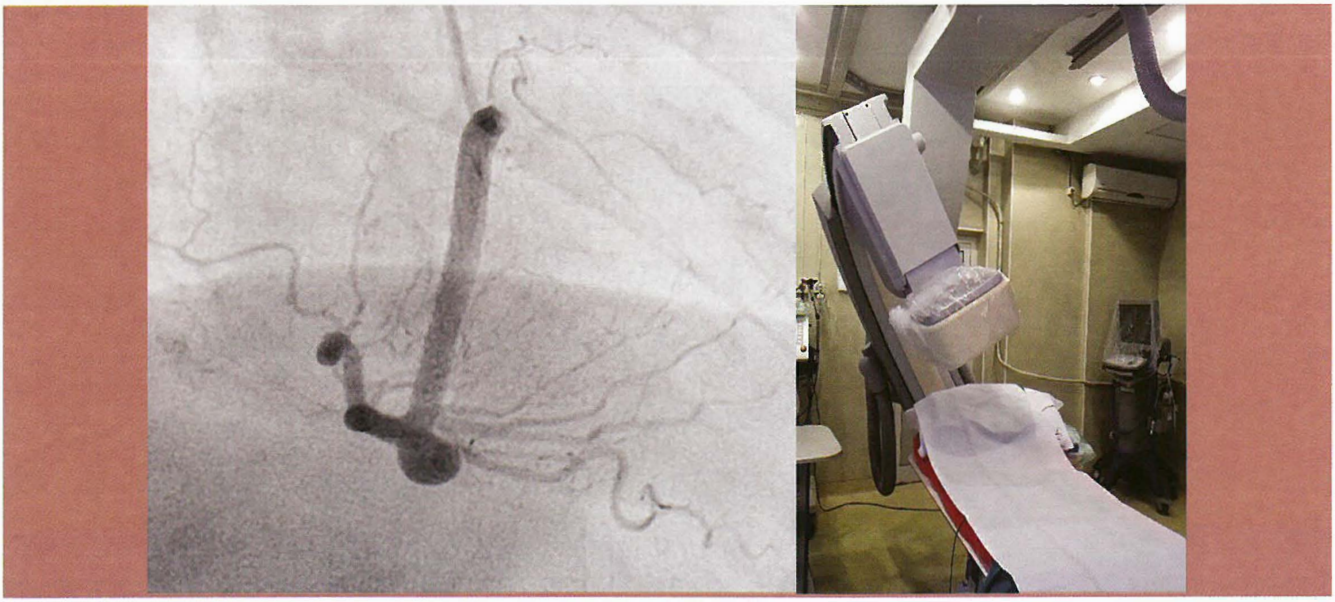


Figura 8. - Coronarografie arteră coronară dreaptă - Incidenţă Oblic Anterior Drept 30° (imagine angiografică şi poziţia tubului radioscopic).

INTERPRETAREA LEZIUNILOR CORONARIENE

Boala coronariană obstructivă este definită în prezenţa unei reduceri a diametrului coronarian cu 2:50%. Prezenţa stenozelor <50% defineşte boala coronariană non-obstructivă. Deşi acestea sunt leziuni nesemnificative hemodinamic, frecvent ele sunt predispuse către ruptură ce duce adesea la un sindrom coronarian acut. Boala coronariană obstructivă se cla-

sifică ca uni, bi sau tri-vasculară în funcţie de numărul arterelor coronare principale afectate.

Pentru stabilirea gradului stenozei, se raportează diametrul minim de la nivelul stenozei la diametrul vasului normal sau aparent normal, care reprezintă diametrul de referinţă. Acesta se regăseşte în zona adiacentă stenozei la nivelul vasului normal. Pentru stabilirea diametrelor coronarelor se utilizează raportarea la diametrul cateterului de diagnostic cunoscând că diametrul cateterului de 6 French este de 2 mm. Uneori este foarte dificil să se stabilească severitatea unei leziuni coronariene datorită faptului că aceasta are o distribuţie excentrică. Astfel, stenoza coronariană va părea mai severă doar din anumite incidenţe. Se recomandă stabilirea gradului stenozei în incidenţa în care aceasta pare mai severă pentru a evita riscul de subestimare. Pe lângă evaluarea vizuală a gradului stenozei, se poate utiliza un program digital de evaluare automată a leziunilor coronariene: „quantitative coronary analysis".

Există numeroase aspecte morfologice care trebuie luate în considerare în caracterizarea leziunilor coronariene, acestea făcând posibilă clasificarea stenozelor coronariene în trei clase de complexitate: A, B şi C (Tabelul 2) (Figura 9, 10, 11). S-a demonstrat că succesul angioplastiei coronariene percutane scade odată cu creşterea complexităţii leziunii coronariene, de la clasa A la clasa C.

TABELUL 2. **Caracteristicile leziunilor coronariene din clasa A, B şi *CS***

Leziune de tip A
- leziune discretă (lungime <IO mm)
- concentrică
- fără tortuozitate a segmentului proximal de leziune
- contur regulat
- calciu absent sau prezent în cantitate mică
- fără ocluzie totală
- nu este localizată ostia!
- nu este implicat niciun vas secundar important
- tromb absent
Leziune de tip B
- leziune tubulară (lungime 10-20 mm)
- excentrică
- tortuozitate moderată a segmentului proximal
- angulaţie moderată a segmentului proximal (între 45° şi 90°)
- contur neregulat
- calcificări moderate sau severe
- ocluzie totală cu o vechime sub 3 luni
- este implicat un vas secundar important ce necesită protejarea lui cu un ghid de angioplastie
- tromb prezent
Leziune dl' lip C
- leziune difuză (lungime >20 mm)
- tortuozitate severă a segmentului proximal
- angulaţie severă a segmentului proximal (90°)
- ocluzie cronică - ocluzie totală cu o vechime de mai mult de 3 luni
- este implicat un vas secundar important
- imposibilitatea de a proteja un vas secundar important cu un ghid de angioplastie
- graft venos degenerat cu leziuni friabile

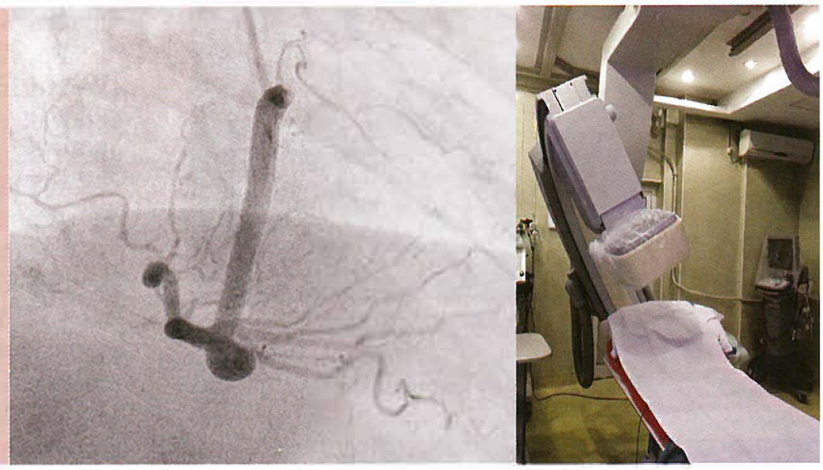


Figura 9. - Coronarografie arteră coronară stângă - Incidenţă Antero-posterior caudal 40° - se vizualizează stenoză severă la originea arterei descendente anterioare, fără alte leziuni semnificative.

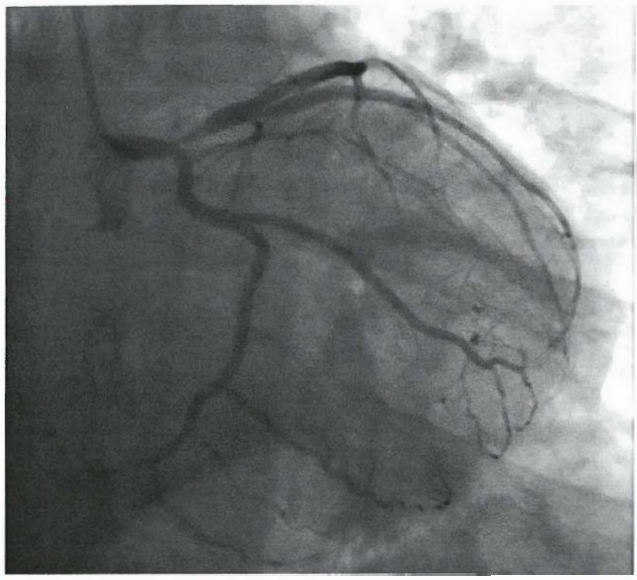


Figura 10. - Coronarografie arteră coronară stângă - Incidenţă Oblic Anterior Drept 30° caudal 20° - se vizualizează trunchi comun cu stenoză 50% în segmentul distal, artera circumflexă cu stenoză de 50% la origine, artera descendentă anterioară cu stenoză anfractuoasă, ostială de 90%, segment I infiltrat, stenoză 90% în segmentul II într-o zonă de tortuozitate.

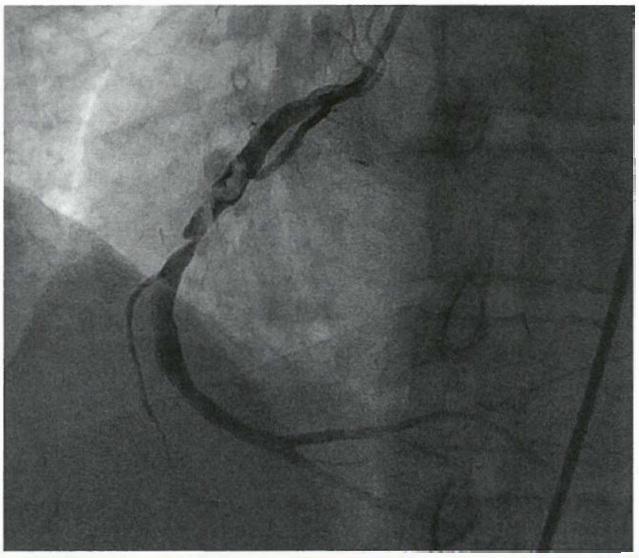


Figura 11. - Coronarografie arteră coronară dreaptă - Incidenţă Oblic Anterior Stâng 30° cranial 20° - se vizualizează stenoză 80% în segmental II cu imagini lacunare în lumenul vasului, proximal de stenoză, reprezentative pentru multipli trombi coronarieni.

Alte elemente ce trebuie descrise pentru caracterizarea leziunilor coronariene sunt:

- Anevrismele coronariene - segment coronarian dilatat mai mult decât segmentul coronarian de referinţă.
- Ulceraţiile - zonă din interiorul stenozei în care pătrunde substanţa de contrast.
- Disecţiile - extensie a peretelui vascular ce este mobilă în interiorul vasului însoţită de stagnarea locală a substanţei de contrast.
- Trombul intra-coronarian - deficit de umplere, cu margini clare care se separă de peretele vasului, însoţit sau nu de stagnarea locală a substanţei de contrast.
- Tromboza intrastent care poate fi acută (<24 de ore de la implantarea stentului), subacută (1-30 zile), tardivă (30 zile - 1 an) şi foarte tardivă (> 1 an).
- Prezenţa colateralelor - mici ramuri coronariene ce conectează ramuri coronariene principale şi care permit menţinerea fluxului în respectiva arteră coronară în ciuda unei stenoze severe sau ocluzii totale.
- Puntea musculară - traseu intra-miocardic al arterei coronare, frecvent ADA, ce determină reducerea în timpul sistolei a diametrului arterei coronare.
- Spasmul coronarian - reducerea tranzitorie a lumenului arterei coronare ce este reversibilă la administrarea de nitroglicerină intracoronarian.
- Anomaliile coronariene care reprezintă orice anomalie de număr, origine, traseu sau vărsare a arterelor coronare[6].

Pe lângă aspectele morfologice trebuie caracterizat şi fluxul coronarian atât pre-procedural cât mai ales post-procedural, conform clasificării TIMI:

- TIMI O – substanţa de contrast nu trece de stenoză
- TIMI I – substanţa de contrast trece de stenoză dar nu opacifiază întreg vasul distal
- TIMI 2 - substanţa de contrast trece de stenoză şi opacifiază întreg vasul distal dar mult mai lent decât normal
- TIMI 3 - substanţa de contrast trece de stenoză şi opacifiază rapid întreg vasul distal.

COMPLICAŢIILE CORONAROGRAFIEI

TABELUL 3. **Complicaţiile coronarografiei**

Tipul complicaţiei	Incidenţă(%)
Mortalitate	0.08
Infarct miocardic	0.05
Accident vascular cerebral	0.07
Aritmii	0.38
Complicaţii vasculare	0.43
Reacţii adverse la substanţa de contrast	0.37
Complicaţii hemodinamice	0.26
Perforaţii cavitate cardiacă	0.03
Alte complicaţii	0.28
Complicaţii majore	1.7
Embolie gazoasă intra-coronarian	O.Ol
Necesitatea de chirurgie de urgenţă	0.15
Hemodializă	0.17
Hemoragie retro-peritoneală	0.18
Orice complicaţie	3.36

EVALUAREA HEMODINAMICĂ SI IMAGISTICĂ INTRA-CORONARIANĂ

EVALUAREA HEMODINAMICĂ INTRA-CORONARIANĂ

Tratarea intervenţional sau chirurgical a unei stenoze coronariene identificată la coronarografie se realizează doar dacă aceasta are un impact hemodinamic semnificativ, adică împiedică fluxul sangv_in normal în artera coronară, lucru ce determină ischemie în teritoriul miocardic deservit de respectivul ram coronarian. Evaluarea prezenţei sau absenţei ischemiei într-un anumit teritoriu coronarian se poate realiza şi prin metode invazive, acestea fiind rezerva de flux fracţionată (FFR) şi „instantaneous wave-free ratio" (iFR). Acestea se determină prin intermediul unui ghid similar ghidului de angioplastie care are un senzor de presiune pe traiectul lui. Din punct de vedere angiografic, se recomandă intervenţie coronariană de revascularizare în cazul stenozelor de >70% sau >50% dacă interesează trunchiul comun sau ostiumul de arteră descendentă anterioară.

FFR-ul reprezintă standardul de aur în determinarea invazivă a impactului hemodinamic pe care îl are o stenoză coronariană. Aceasta se calculează precum raportul dintre presiunea distal de stenoza coronariană şi presiunea medie din aortă înregistrate în timpul hiperemiei coronariene maxime, hiperemie indusă de administrarea de adenozină. În studiile FAME 1 şi FAME 2, o valoare FFR :S0.80 arăta că stenoza coronariană este semnificativă hemodinamic, certificând astfel prezenţa ischemiei[7].

Un lucru important este că în trialul DEFER (Percutaneous Coronary lntervention of Functionally Non-significant Stenosis) s-a demonstrat că este sigur să se amâne procedura de angioplastie coronariană pentru stenozele coronariene catalogate ca nesemnificative hemodinamic în urma evaluării prin FFR. S-a observat că la 15 ani acest grup de pacienţi are o rată mai mică de deces sau infarct miocardic decât grupul de pacienţi care au fost supuşi intervenţiei coronariene percutane cu toate că aveau un FFR negativ[8].

Un alt index mai nou utilizat în determinarea severităţii stenozelor coronariene este iFR. Acesta se calculează prin măsurarea gradientului presionai de repaus printr-o leziune coronariană în timpul unei perioade din diastolă când se consideră că rezistenţa micro-vasculară este foarte scăzută şi stabilă. Astfel, pentru determinarea iFR nu este necesară administrarea unui vasodilatator coronarian, ceea ce înlătură riscul de reacţii adverse la adenozină. Recent studiile iFR-SWEDEHEART (The Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome) şi DEFINE-FLAIR (Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularization) au arătat că revascularizarea coronariană ghidată de iFR este non-inferioară revascularizării ghidate de FFR în ceea ce priveş-

te evenimentele adverse cardiace majore la 1 an[9], IO_ La introducerea în practică, se considera o valoare iFR :S0.85 pozitivă pentru ischemie şi o valoare iFR 2::0.94 negativă pentru ischemie. Intervalul de valori 0.86 - 0.93 se considera o zonă gri, situaţie în care se recomanda efectuarea de FFR. Recent, zona gri a fost înlăturată şi se consideră că un iFR S0.89 este pozitiv pentru ischemie şi un iFR >0.89 este negativ pentru ischemie[7]. Un alt beneficiu al iFR este că, în cazurile de leziuni coronariene seriate, se poate determina contribuţia fiecărei stenoze la alterarea hemodinamicii intra-coronariene prin metoda iFR „pull-back".

IMAGISTICA INTRA-CORONARIANĂ

Principalele metode imagistice intra-coronariene utilizare sunt reprezentate de ecografia intravasculară (IVUS) şi tomografia de coerenţă optică (OCT). Faţă de coronarografie, care evaluează doar lumenul vasului, metodele imagistice intra-coronariene determină:

- peretele vascular;
- diametrul vasului, ce permite alegerea corectă a diametrului stentului;
- gradului stenozei;
- diametrul şi aria minimă intra-luminală;
- lungimea plăcii de aterom;
- compoziţia plăcii de aterom;
- pot evalua rezultatul după implantarea stentului;
- disecţiile coronariene;
- subexpandarea sau subdimensionarea stentului;
- non-apoziţia stentului la peretele vasului;
- trombul intra-coronarian.

Fiecare metodă imagistică are anumite avantaje faţă de cealaltă, acestea fiind rezumate în Tabelul 4.

Deşi ambele metode imagistice nu permit efectuarea de măsurători hemodinamice intra-coronariene, IVUS-ul poate prezice semnificaţia hemodinamică a unei stenoze prin determinarea ariei minime intraluminale (MLA).

TABELUL 4. **- Avantajele şi dezavantajele IVUS şi OCT7**

IVUS	OCT
Avantaje	
- Experienţă clinică îndelungată - Penetrabilitate foarte bună ce permite evidenţierea întregului perete vascular şi alegerea corectă a diametrului stentului - Studii care arată că ghidarea intervenţiei prin IVUS influenţează prognosticului pacientului - Evidenţiază predictorii pentru restenoza intrastent - Permite ghidarea mai bună a tehnicilor intervenţionale din ocluziile coronariene cronice	- Rezoluţie de 1O ori mai mare decât în cazul IVUS, astfel încât poate decela mai bine decât IVUS: disecţiile de la capetele stentului, endotelizarea stentului, non-apoziţia stentului - Caracterizarea tisulară mai bună - Permite evaluarea trombilor intra-coronarieni - Imagine mai uşor de interpretat - Evidenţiază predictorii pentru restenoză sau tromboză intrastent
Dezavantaje	
- Interpretarea imaginilor poate fi dificilă - Caracterizarea tisulară este limitată - Dificil de evaluat trombui intra-coronarian - Nu se poate evalua endotelizarea stentului datorită rezoluţiei scăzute - Limitată în evaluarea non-apoziţiei stentului	- Necesar de substanţă de contrast adiţională - Necesară spălarea coronarei cu soluţie salină pentru îndepărtarea sângelui în timpul achiziţiei - Penetrabilitate limitată, astfel încât nu poate evalua întreg peretele arterial - Experienţă clinică şi studii limitate care să arate că ghidarea intervenţiei prin OCT influenţează prognosticul pacientului

În leziunile ce nu interesează trunchiul comun al arterei coronare stângi, o MLA <3 mm^2 se corelează bine cu un FFR <0.8. În leziunile ce interesează trunchiul comun al arterei coronare stângi, o MLA <6.0 mm^2 prezice o valoare FFR <0.75[7]. Există studii care au arătat că este sigur să se trateze conservator pacienţii cu stenoză de trunchi comun dar care au o MLA >6.0 mm^2, [11].

O altă utilitate foarte mare a IVUS este că poate caracteriza placa de aterom din punct de vedere morfologic prin tehnica de histologie

virtuală. Astfel, prin IVUS se poate determina procentul de ţesut fibros, fibro-adipos, calciu şi miez necrotic din placa de aterom (Figura 12). introducerea de stenturi noi precum şi o mai bună identificare şi selectare a pacienţilor care beneficiază cel mai mult de revascularizare.

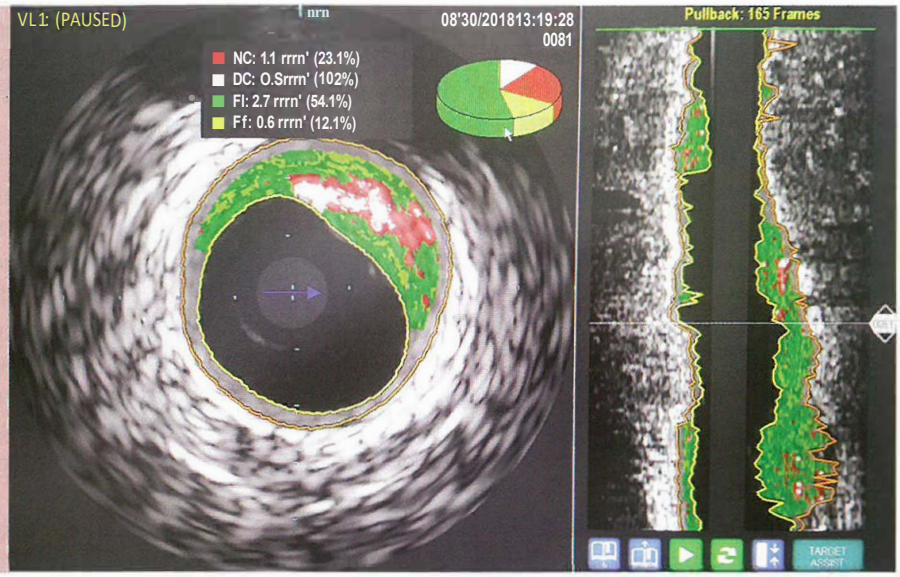


Figura 12. - Ecografie intravasculară cu histologie virtuală a unei leziuni de trunchi comun; codificarea tipului de ţesut din placa de aterom: verde închis - ţesut fibros, verde deschis - ţesut fibro-adipos, alb - calciu, roşu - miez necrotic.

De asemenea, prin tehnica chromaflo se poate decela fluxul sangvin, care va fi codat în roşu, lucru ce permite evidenţierea mai bună a lumenului vasului, disecţiilor şi non-apoziţiei de stent (Figura 13).

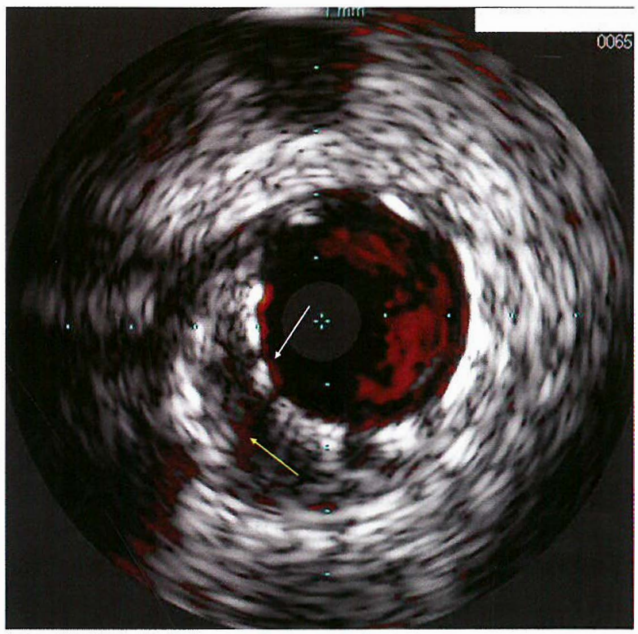


Figura 13. - Ecografie intravasculară cu Cromaflo: se observă spirele stentului (săgeata albă) care nu sunt apoziţionate la peretele vasului cu sânge (codificat roşu) ce intră sub stent (săgeata galbenă).

INTERVENŢIILE CORONARIENE PERCUTANE

Tratarea bolii cardiace ischemice prin intervenţie coronariană percutană (PCI) a cunoscut o evoluţie spectaculoasă în ultimele decade datorită progreselor efectuate în ceea ce priveşte materialele intervenţionale cât şi datorită îmbunătăţirii tehnicilor de angioplastie coronariană. Actual, se abordează intervenţional cazuri complexe, cum ar fi leziunile de trunchi comun distal, ocluziile coronariene cronice şi leziunile de bifurcaţie complexe. Totuşi, în ultimii ani, numărul de PCI efectuate anual nu a mai înregistrat o creştere aşa de mare datorită eficienţei măsurilor de control al factorilor de risc, prevenţiei restenozei intrastent prin

ANGIOPLASTIA CU BALON

Prima angioplastie coronariană cu balon a fost efectuată de Andreas Gruentzig în anul 1977 la Spitalul Universitar din Zurich, Elveţia [12]. Prima angioplastie coronariană cu balon în România a fost efectuată de Dr. Bradu Fotiade la Spitalul Fundeni, în anul 1985 în condiţiile precare ale vremii. Rolul actual al angioplastiei cu balon fără stentare este unul restrâns, datorită faptului că este asociată cu un risc mare de disecţii coronariene severe şi cu o rată mare de restenoză (30-40% la 6 luni)12. Actual se foloseşte pentru predilatarea leziunilor înainte de stentare sau pentru optimizarea rezultatului după implantarea stentului. Baloanele folosite în practică sunt următoarele:

- baloanele semi-compliante care permit creşterea diametrului balonului într-un anumit interval în funcţie de presiunea la care este umflat balonul; se folosesc, în special, în predilatarea leziunilor coronariene
- baloanele non-compliante care nu permit creşterea diametrului balonului în funcţie de presiunea la care este umflat balonul; se folosesc, în special, în post-dilatarea stenturilor cu scopul de a aduce stentul la diametrul nominal şi a corecta eventualele subexpandări sau subdimensionări
- baloanele farmacologic active prezintă impregnată pe suprafaţa lor o substanţă (paclitaxel sau sirolimus) care este eliberată la umflarea balonului; se folosesc pentru tratarea restenozei intrastent
- baloanele de tip „cutting" prezintă fie lame tăietoare pe suprafaţa lor, fie ghiduri de angioplastie; se folosesc pentru pre-dilatarea lezi-unilor dure, fibroase şi calcificate.

ANGIOPLASTIA CU STENT

Stenturile metalice simple au fost dezvoltate cu scopul de a trata disecţiile coronariene rezultate în urma angioplastiei cu balon şi pentru a scădea rata de restenoză. În cazul acestor stenturi, hiperplazia intimală determină restenoză intrastent angiografic semnificativă la cca. 20-30% dintre pacienţi la 6-9 luni, mai ales în condiţiile unor vase de dimensiuni mici, unor lumene reziduale mici post implantare, stenozelor reziduale semnificative, leziunilor lungi, localizării la nivelul arterei interventriculară anterioară, prezenţei diabetului zaharat [12].

Stenturile farmacologic active reduc semnificativ rata de restenoză prin faptul că prezintă în structura stentului un agent cu rol anti-proliferativ (paclitaxel, sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus etc). Actual, stenturile farmacologic active se folosesc în majoritatea cazurilor în special datorită apariţiei stenturilor de ultimă generaţie care au permis reducerea semnificativă a necesarului de terapie dual antiplachetară, până la 1 lună. Există mai multe generaţii de stenturi farmacologic active (Tabelul 5).

TABELUL 5. **Tipurile de stenturi farmacologic active [13]**

Stentari de primi generaţie
- stenturi cu sirolimus: Cypher - Cordis - stenturi cu paclitaxel: Taxus - Boston Scientific
Stentari de a doua generaţie
- stenturi cu everolimus: Xience - Abbott Vascular, Promus - Boston Scientific - stenturi cu zotarolimus: Endeavor şi Resolute - Medtronic Onyx - Medtronic
Stenturi de generaţie noul
- stenturi cu polimer biodegradabil: Biomatrix - Biosensors Nobori şi Ultimaster - Terumo Synergy - Boston Scientific Biomime - Merii - stenturi fără polimer: Biofeedom - Biosensors - stenturi biodegradabile: Absorb - Abbott Vascular DESolve - Exilir Medical - stenturi cu celule progenitoare endoteliale pentru grăbirea endotelizării: Combo - OrbusNeich - stenturi autoexpandabile: Stentys Xposition S

Stenturile acoperite folosesc materiale precum politetrafluroetilena (PTFE) care învelesc armătura stentului, izolându-le lumenul de

peretele vascular. Aceste tipuri de stenturi se folosesc în cazul perforaţiei coronariene şi când se doreşte excluderea unui anevrism coronarian mare.

ATERECTOMIA CORONARIANĂ

Aterectomia coronariană se referă la înlăturarea plăcii de aterom. Cunoscută ca denumire şi de rotablaţie, ea este folosită în cazul leziunilor dure, foarte calcificate care nu pot fi pre-dilatate cu ajutorul diverselor tipuri de baloane coronariene. Sistemul de rotablaţie este reprezentat de un „burr" ovoidal care prezintă pe suprafaţa lui cristale microscopice de diamant şi care se roteşte intra-coronarian cu aprox. 160 000 rotaţii pe minut (Figura 14).

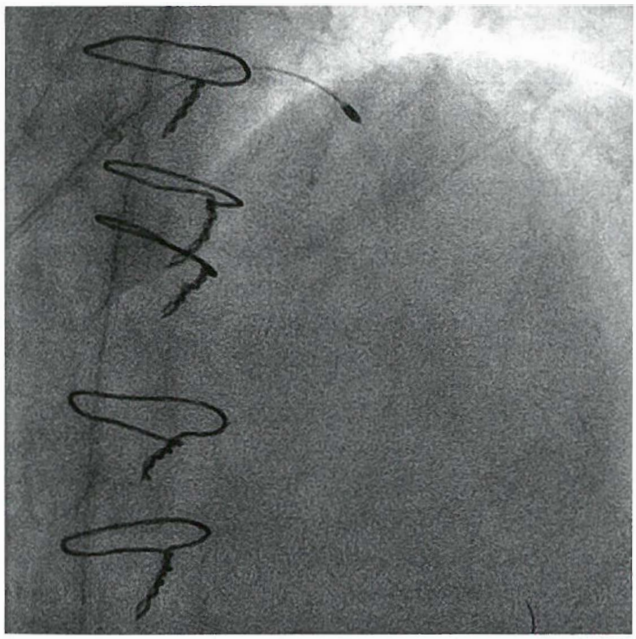


Figura 14. - „Burr" de rotablaţie la un pacient cu istoric de bypass aorto-coronarian cu graft-uri ocluzionate şi leziuni severe la nivelul trunchiului comun şi arterei descendente anterioare.

Rotaţia burr-ului generează o forţă de abraziune care distruge o parte din placa de aterom în microparticule fine de 2-5 µm ce trec prin micro-circulaţia coronariană fiind ulterior îndepărtate de sistemul reticuloendotelial. Acest lucru determină o modelare şi scădere a rezistenţei plăcii de aterom ce ulterior poate fi pre-dilatată. Dimensiunile burr-urilor variază între 1.25 şi 2.50 mm. Se recomandă începerea cu o dimensiune a burr-ului mai mică şi creşterea progresivă cu 0.25-0.5 mm, fără ca diametrul burr-ului să depăşească 70% din diametrul de referinţă al vasului. Cele mai folosite dimensiuni de burr sunt de 1.25, 1.50 şi 1.75. Se estimează că este necesară rotablaţie în <5% din cazurile de PCI [14].

COMPLICATIILE INTERVENTIILOR CORONARIENE PERCUTANE

Pe lângă complicaţiile generale asociate cu orice procedură invazivă (vezi subcapitolul „Coronarografia"), intervenţiile coronariene percutane sunt asociate cu complicaţii ce determină închiderea bruscă a vasului, lucru ce duce la infarct miocardic peri-procedural. Principalele cauze pentru ocluzia vasului sunt: disecţiile coronariene, tromboza intrastent, spasmul coronarian, fenomenul de no-reflow şi embolia gazoasă.

Disecţia coronariană reprezintă separarea intimei de media arterei coronare, care poate fi localizată, cu apariţia hemoragiei în interiorul plăcii, sau extinsă, cu apariţia unui fald de disecţie ce poate compromite fluxul sangvin coronarian şi poate conduce la tromboză. Disecţia coronariană se poate propaga atât antegrad, în distalitatea vasului, cât şi retrograd mergând până la disecţie de aortă [12]. Disecţiile coronariene se clasifică în 6 clase (Tabelul 6). Disecţiile de tip A şi B sunt benigne şi, în general, nu se complică, pe când celelalte tipuri de disecţii se tratează prin implantarea unui stent.

TABELUL 6. **Clasificarea disecţiilor coronariene**[15]

Tipul disecţiei	Riscul de ocluzie a \'a-sului (%)	Descrierea angiografică
A	<2	Mică zonă radio-transparentă în lumen evidenţiată în timpul angiografiei fără persistenţa substanţei de contrast
B	2-4	Dublu lumen cu zonă radio transparentă evidenţiată în timpul angiografiei fără persistenţa substanţei de contrast
C	10	Persistenţa substanţei de contrast în lumenul dublu
D	30	Defect de umplere spiroidal
E	9	Defect de umplere nou persistent
F	69	Disecţie non **A-E** care determină reducerea fluxului coronarian sau ocluzie totală

Tromboza intrastent acută este rară şi se poate evita printr-o tehnică intervenţională corectă, o anticoagulare optimă peri-procedurală cu menţinerea unui ACT între 300-350 şi printr-un tratament antiplachetar adecvat.

Fenomenul de no-reflow se defineşte ca diminuarea fluxului sangvin coronarian antegrad în absenţa unei stenoze coronariene limitatoare de flux. Incidenţa fenomenului de no-reflow este de 2-3% în special în cazul intervenţiilor pe bypass-uri venoase, în cazurile de infarct miocardic cu încărcătură trombotică mare şi în timpul procedurii de rotablaţie. Cauza fenomenului de no-reflow este embolizarea în micro-circulaţia coronariană de material trombotic şi/sau ateromatos. Apariţia fenomenului de no-reflow creşte riscul de deces de 3 ori şi de infarct miocardic periprocedural de 5 ori. Tratamentul este discutabil ca eficienţă şi include administrarea intracoronariană de: soluţie salină, adenozină, verapamil, nitroprusiat de sodiu, inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa[16].

O altă complicaţie severă a intervenţiilor coronariene percutane este reprezentată de *perforaţia coronariană.* Incidenţa globală a perforaţiilor coronariene este de 0.2-0.5%. In funcţie de cât de mare este perforaţia coronariană aceasta poate duce la tamponadă cardiacă cu necesar urgent de pericardiocenteză. Perforatiile coronariene se clasifică în 5 tipuri (Tabelul 7). În toate tipurile de perforaţie coronariană se recomandă umflarea prelungită, >1O minute, a unui balon în artera coronară pentru a opri fluxul sangvin coronarian, precum şi antagonizarea terapiei anticoagulante. În cele mai multe cazuri aceste manevre opresc sângerarea. În tipurile I, II, III şi IV de perforaţii coronariene care nu răspund la manevrele anterioare se recomandă implantarea unui stent acoperit. În tipul V de perforaţie coronariană se recomandă injectarea în distalitatea arterei coronare afectate de microcoiluri, gelaspon, ţesut grăsos autolog sau trombi sangvini autologi[17].

TABELUL 7. **Clasificarea perforaţiilor coronariene**[17]

Tip I	Crater extraluminal dar fără extravazarea substanţei de contrast
Tip II	Blush miocardic sau pericardic dar fără evidenţierea unui jet de extravazare a substanţei de contrast
Tip III	Jet de extravazare a substanţei de contrast vizibil
Tip IV	Perforaţia către o cavitate (ventricul, sinus coronar etc.)
Tip V	Perforaţia distală a arterei coronare

TRATAMENTUL INTERVENTIONAL AL BOLILOR VALVULARE CARDIACE

INTERVENŢIILE PERCUTANE ASUPRA VALVEI AORTICE

Angioplastia cu balon a fost prima procedură care a vizat tratamentul stenozei aortice degenerative. Actual, angioplastia cu balon a

valvei aortice este foarte puţin folosită datorită rezultatelor clinice modeste. S-a observat că restenoza severă a valvei aortice apare la 50% din pacienţi în primele 6 luni după angioplastie cu balon. Această procedură a fost înlocuită de implantarea percutană de valvă aortică (TAVI).

Prima procedură de TAVI a fost efectuată în 2002. Numărul anual de TAVI a crescut spectaculos în ultimii ani datorită progreselor efectuate în tehnologie precum şi datorită lărgirii claselor de indicaţie. De exemplu, în Statele Unite ale Americii numărul anual de TAVI a crescut de la 4000 în 2012 la peste 30.000 în 2016 [18].

Implantarea valvei se realizează cel mai frecvent prin abord femural, dar se poate implanta în cazuri selecţionate prin abord trans-apical, trans-axilar, trans-subclavian sau trans-aortic. Există două tipuri mari de valve pentru implantarea percutană: valve balon expandabile (Sapien 3) şi valve auto-expandabile (CoreValve Evolut R, Centera, Acurate Neo, Portico). Alegerea între cele două tipuri de valve se face în funcţie de caracteristicile anatomice ale fiecărui pacient precum şi în funcţie de experienţa operatorului. În general, valvele auto-expandabile sunt preferate în cazurile cu calcificări severe excentrice de inel aortic şi aspect ovalar al inelului aortic datorită riscului mai mic asociat de ruptură de inel. De asemenea, valvele auto-expandabile pot fi recapturate complet şi repoziţionate. Valvele balon expandabile sunt preferate la pacienţii cu dilatare de aortă ascendentă >43 mm, aortă sever angulată (unghi >70° între aortă şi ventriculul stâng) şi necesar de abord trans-apical [18].

În ceea ce priveşte TAVI, un lucru extrem de important îl reprezintă selecţia pacienţilor şi evaluarea pre-procedurală. La toţi pacienţii trebuie certificată severitatea stenozei aortice, evaluarea comorbidităţilor majore cardiace şi non-cardiace, stabilirea fragilităţii, deficitului cognitiv şi speranţei de viată a pacientului, includerea pe baza celor anterior menţionate într-o categorie de risc. Evaluarea imagistică prin ecocardiografie transtoracică şi transesofagiană precum şi prin angioCT sunt esenţiale în planificarea procedurii de TAVI.

AngioCT-ul trebuie să furnizeze următoarele date:

- Gradul calcificărilor valvelor aortice şi distribuţia acestor calcificări; calcificările mari şi excentrice pot predispune către regurgitare paravalvulară sau ruptură de inel aortic în timpul implantării valvei
- Diametrul maxim şi cel minim precum şi aria inelului aortic stabilite într-un plan oblic care trece prin punctele de inserţie ale celor 3 cuspe aortice; aceste diametre pot fi confirmate şi prin ecografie transesofagiană intra-procedural
- Înălţimea de la inelul aortic până la punctul cel mai superior al fiecărei cuspe
- Diametrul fiecărei cuspe până la comisura opusă
- Înălţimea de la inelul aortic până la marginea inferioară a arterei coronare stângi şi arterei coronare drepte; aceste lungimi, împreună cu diametrele cuspelor pot prezice riscul de ocluzie coronariană acută în timpul implantării valvei
- Prezicerea celei mai bune incidenţe angiografice de lucru pentru implantarea valvei
- Unghiul dintre aortă şi ventriculul stâng
- Diametrele segmentelor aortei
- Evaluarea stenozelor şi tortuozităţii axelor ilio-femurale
- Distanţa de marginea inferioară a capului femural până la bifurcaţia arterei femurale comune; necesar pentru a putea ghida puncţia arterială care trebuie realizată în artera femurală comună.

Complicaţiile asociate cu TAVI au scăzut în ultimii ani odată cu experienţa dobândită, perfecţionarea tehnicii de implantare, precum şi îmbunătăţirea dispozitivelor.

TABELUL 8 **Complicaţiile asociate cu TAVJIS**

Complicaţie	Incidenţă (%)
Embolizarea valvei în aortă sau ventriculul stâng	
Regurgitare aortică valvulară	
Regurgitare aortică para-valvulară	1-4%
Şoc cardiogen	1%
Ocluzia coronariană	1%
Ruptura de inel aortic	
Perforaţia ventriculară	
Bloc atrio-ventricular complet	30-50%
Accident vascular cerebral	1-4%
Hemoragie ce necesită transfuzie sangvină	10%
Complicaţii vasculare	5%
Deces	1%

Legat de tratamentul antitrombotic, se recomandă să se administreze terapie dual ă antiplachetară cu aspirină şi clopidogrel timp de 3-6 luni după TAVI, ulterior doar aspirină. Dacă pacientul are nevoie de tratament anticoagulant se recomandă asocierea cu un singur antiplachetar.

INTERVENŢIILE PERCUTANE ASUPRA VALVEI MITRALE

Angioplastia cu balon a valvei mitrale a reprezentat mult timp o opţiune terapeutică principală în stenoza mitrală reumatismală. Cum incidenţa afectării reumatismale a valvei mitrale a scăzut în ultimele decade şi utilizarea angioplastiei cu balon a scăzut. Angioplastia cu balon este eficientă când există o fuziune a comisurilor cum se întâmplă în boala valvulară reumatismală. În cazul stenozei mitrale degenerative cu valve calcificate, angioplastia cu balon are o eficienţă limitată şi este asociată cu un risc mare de regurgitare mitrală importantă. Aceste cazuri vor fi selecţionate în funcţie de scorul Wilkins, un scor ≤8 prezicând un răspuns adecvat după angioplastia cu balon.

În ceea ce priveşte cazurile de regurgitare mitrală severă, atât degenerativă cât şi funcţională, care au un risc chirurgical mare, se poate utiliza dispozitivul MitraClip. Acesta este un clip metalic care se implantează prin puncţie trans-septală sub ghidaj intra-procedural prin ecocardiografie transesofagiană şi care are rolul de a prinde cele două foiţe valvulare mitrale reducând orificiul regurgitant. Există din ce în ce mai multe date care certifică eficienţa acestui dispozitiv.

Implantarea percutană de valvă mitrală, anuloplastia de valvă mitrală prin sinusul coronar şi implantarea percutană de cordaje mitrale reprezintă proceduri în curs de dezvoltare care au arătat că sunt fezabile, dar fără a exista date legate de evoluţia pe termen lung a acestor pacienţi.

INTERVENŢIILE PERCUTANE ASUPRA VALVEI PULMONARE

Utilizarea unor conducte valvulate pentru reconstrucţia tractului de ejecţie a ventricului drept în bolile cardiace congenitale a făcut ca aceşti pacienţi să supravieţuiască până la vârsta adultă. Multe din aceste valve bioprotetice degenerează şi necesită tratament chirurgical sau intervenţional. Pe lângă dilatarea cu balon, care este privită ca o metodă mai degrabă paleativă, există posibilitatea de implantare percutană de valvă pulmonară. Cea mai cunoscută astfel de valvă este valva Melody, care a fost folosită cu rezultate promiţătoare.

Angioplastia cu balon a valvei pulmonare la pacienţii cu stenoză pulmonară este o metodă des folosită, eficientă şi cu un profil de siguranţă optim. Rata de succes procedural este mare, de aproximativ 74%. Deşi rata de restenoză a valvei pulmonare după angioplastie cu balon este relativ mică, rata insuficienţei pulmonare grad II şi III post-procedural este mare (58.4%, respectiv 31.2%)19_ Totuşi, angioplastia cu balon rămâne metoda de elecţie în stenozele pulmonare valvulare.

BIBLIOGRAFIE

1. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Criticai Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coli Cardio!. 2012;59(22): 1995-2027.
2. Deleanu D., Predescu L, Cateterismul cardiac si coronarografie, in Mic Tratat de Cardiologie, ediţia a II-a revăzută şi adăugită, sub redacţia Carmen Ginghină, Editura Academiei Române, Bucureşti, 2017, pag 153-164.
3. Schopp JG, lyer RS, Wang CL, Petscavage JM, Paladin AM, Bush WH, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. Emerg Radioi. 2013 ;20(4):299-306.
4. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. J Am Coli Cardiei. 2012;60(24):2481-9.
5. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, 3rd, McCallister BD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation. 1993;88(6): 2987-3007.
6. Predescu L, Postu M, Zarma L, Croitoru M, Platon P, Bucşă A, Mereuţă A, Deleanu D. Coronary anomalies. Romanian Journal of Cardiology, Voi 25, No I, 2015, pag 70-71.
7. Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, Feldman MD, Mehran R, Messenger JC, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optica! coherence tomography: a consensus statement of the Society of Cardiovascular Angiography and lnterventions. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83(4):509-18.
8. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. Eur Heart J. 2015;36(45):3182-8.
9. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. N Engl J Med. 2017;376(19): 1813-23.
10. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. N Engl J Med. 2017;376(19): 1824-34.
11. Predescu L.M, Zarma L, Platon P, Postu M, Bucşă A, Croitoru M, Deleanu D, Ginghină C. Current treatment of left main coronary artery disease. Cor et Vasa 58 (2016) e328-e339.
12. Deleanu D, Bucşă A, Intervenţii coronariene percutane, în Cardiologie Clinică, first edition, Editura Medicală Callisto, Bucureşti, 2015, pag. 517-541.
13. Pilgrim T, Windecker S. Drug-eluting stent technology: progress beyond the polymer. Eur Heart J. 2014;35(30): 1991-5.
14. Barbato E, Carrie D, Dardas P, Fajadet J, Gaul G, Haude M, et al. European expert consensus on rotational atherectomy. EuroIntervention. 2015;11(1):30-6.
15. Palma D. The prevention and management of complications during percutaneous coronary intervention, in Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine - The PCR-EAPCI Textbook. PCR Publishing 2012;II:78-94.
16. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. JACC Cardiovase lnterv. 2017;10(3):215-23.
17. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL, et al. Increased coronary per-

foration in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. Circulation. 1994;90(6):2725-30.
18. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoon JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinica! Expert Consensus Documents. J Am Coli Cardio!. 2017;69(] O): 1313-46.
19. Merino-Ingelmo R, Santos-de Soto J, Coserria-Sanchez F, Descalzo-Senoran A, Valverde-Perez I. Long-term results of percutaneous balloon valvuloplasty in pulmonary valve stenosis in the pediatric population. Revista espanola de cardiologia. 2014;67(5):374-9.

CAPITOLUL

8 Aritmologia intervenţională (tehnici, indicaţii)

Studiul electrofiziologie invaziv 171
Terapia ablativă a aritmiilor cardiace 174
Terapia intervenţională în aritmiile implicând joncţiunea atrio-ventriculară 175
Terapia intervenţională în aritmiile atriale..... 178
Terapia intervenţională în aritmiile ventriculare pe cord structural normal ..... 18 I
Terapia intervenţională în aritmiile ventriculare cu afectare structurală 184
Bibliografie..... 187

Aritmologia intervenţională cuprinde totalitatea tehnicilor diagnostice şi terapeutice adresate aritmiilor care se bazează pe accesul direct la nivelul cordului realizat uzual ee calea sistemului vascular arterial sau venos. In situaţii particulare, îndeosebi pentru manevre terapeutice, pot fi utilizate căi speciale de abord (pericardic, chirurgical etc.). Datorită progreselor tehnologice în domeniul aritmologiei intervenţionale, aceste proceduri sunt, la ora actuală, prima linie în evaluarea şi tratamentul majorităţii aritmiilor, cu beneficii adesea curative.

Deşi implantul dispozitivelor electronice de ritm (stimulatoare/defibrilatoare) reprezintă conceptual o componentă a aritmologiei intervenţionale, acestea ridică probleme specifice, reprezentând un capitol distinct.

STUDIUL ELECTROFIZIOLOGIC INVAZIV

Reprezintă procedura diagnostică care evaluează fenomenele electrice ale inimii prin intermediul unor catetere introduse pe calea sistemului vascular. Cateterele folosite în electrofiziologie prezintă la extremitatea distală electrozi metalici care permit atât recoltarea semnalelor electrice intracardiace cât şi transmiterea de energie (stimul electric, curent de radiofrecvenţă etc.). Numărul şi configuraţia electrozilor distali sunt extrem de variabile, în funcţie de destinaţia cateterului; numeroase catetere de electrofiziologie prezintă extremitatea distală deflectabilă printr-un sistem mecanic, permiţând poziţionarea lor mai facilă.

Principii, tehnici

La baza SEF invaziv stau două tehnici care îşi completează reciproc informaţiile oferite: (•) *înregistrarea* semnalelor electrice şi respectiv (•) *stimularea* electrică intracavitară.

Înregistrarea semnalelor electrice intracavitare se face cu ajutorul electrozilor de pe cateterele plasate la nivelul diverselor structuri cardiace sub control radiologic. Pe cale venoasă, uzual folosind vena femurală, pot fi cu uşurinţă abordate atriul drept (AD) şi ventriculul drept (VD), precum şi inelul tricuspidian, la nivelul căruia se înregistrează electrograma fasciculului His. Activitatea cordului

stâng este în mod obişnuit explorată cu un cateter multipolar plasat în sinusul coronar, poziţia lui în vecinătatea inelului mitral permiţând înregistrarea atât a activităţii atriale, cât şi a celei ventriculare stângi. Poziţionarea acestui cateter este facilă prin abord venos cav superior (vena jugulară sau subclaviculară), dar folosirea cateterelor deflectabile o face simplă şi prin abord femural, evitând nevoia de puncţii vasculare multiple. Abordarea endocardică a cordului stâng (arterial retrograd sau prin puncţie de sept interatrial la nivelul foramen ovale) se face doar pentru stabilirea ţintei de ablatie în aritmiile localizate la acest nivel. Nu ărul, tipul şi poziţionarea cateterelor diagnostice rămâne la decizia operatorului, în funcţie de complexitatea informaţiilor dorite raportat la costuri şi riscul procedural determinat de puncţii vasculare multiple.

Obiectivele acestor înregistrări este acela de a "cartografia" secvenţa de activare a inimii (mapping) atât în ritmul sinusal, cât şi în timpul aritmiilor existente sau induse. Acest mapping se poate realiza atât prin simpla înregistrare a secvenţei de activare la nivelul electrozilor endocavitari, cât şi prin sisteme computerizate de maping electroanatomic tridimensional.

Maping-ul endocavitar clasic utilizează semnalele electrice recoltate pe electrozii intracavitari, raportate întotdeauna la electrocardiograma de suprafaţă înregistrată simultan. Înregistrarea *unipolară* aplică aceleaşi reguli vectoriale cunoscute din electrocardiografie, semnalul înregistrat fiind pozitiv atunci când depolarizarea se deplasează spre electrodul explorator şi negativ atunci când se îndepărtează de acest electrod. Ca urmare, un semnal complet negativ (de forma QS) arată că electrodul explorator care îl înregistrează se găseşte foarte aproape de punctul de debut al activării. Semnalul obţinut prin înregistrarea *bipolară* arată momentul în care frontul de activare trece între cei doi electrozi. Înregistrările simultane făcute de perechi multiple de electrozi permit astfel precizarea momentelor în care diferite zone ale inimii se activează, atât în ritmul sinusal, cât şi în timpul aritmiilor, putând identifica originea aritmiei în punctul cu depolarizarea cea mai precoce în raport cu unda P, în cazul aritmiilor supraventriculare, sau cu complexul QRS, în cazul aritmiilor ventriculare. Această modalitate de mapping este acceptabilă şi cost-eficientă în cazul aritmiilor cu circuit anatomic clar definit (ex. tahicardii reintrante nodale sau atrioventriculare, flutter atrial istmic).

Maping-ul electroanatomic tridimensional permite reconstrucţia tridimensională a anatomiei cavităţilor inimii, codificarea secvenţei de activare electrică folosind un cod de culoare (harta de activare) şi facilitează identificarea zonelor de miocard anormal (harta de voltaj) cu posibilitatea de a marca puncte de interes (punctul de ablaţie, punctul cu potenţial patologic etc). Aceste sisteme utilizează câmpul magnetic static (CARTO 3D - Biosense Webster Inc.), impedanţa (Ensite NavX - Abbott Medical Inc.) sau o combinaţie dintre cele două (Rhythmia HDx™ - Boston Scientific Corporation) pentru localizarea non-fluoroscopică a cateterelor şi facilitează mapping-ul prin ţinerea unei evidenţe asupra timpului de activare, voltajului local şi asupra locaţiei anatomice a mai multor puncte simultan, afişându-le suprapuse pe geometria cavităţilor cardiace într-o schemă de culori. Hărţile pot fi sincronizate cu imagini obţinute prin rezonanţă magnetică nucleară (RM), computer-tomografie (CT) şi ecografie intracardiacă pentru a crea geometrii anatomice cât mai realiste. Sistemul de mapping 3D permite vizualizarea cateterului de mapping în timp real, având marele avantaj de a înlocui sistemul de vizualizare clasic, radioscopic [1, 2].

Maping-ul de activare identifică modelul de activare pentru aritmiile focale sau prin reintrare care au o secvenţă de activare şi lungime de ciclu stabilă. După setarea unei referinţe stabile, se colectează electrograme din diverse puncte ale cavităţii cardiace de interes ce vor fi codate color ca şi moment de activare faţă de semnalul de referinţă. Con-

venţional, punctele cele mai precoce sunt codate în roşu, urmat de galben, verde, albastru, iar cele mai tardive puncte sunt reprezentate prin culoarea mov. Astfel se vizualizează originea tahicardiei şi frontul de depolarizare.

Maping-ul de voltaj localizează şi descrie miocardul cicatricea!. Semnalele endocavitare de amplitudine joasă sunt indicative pentru regiuni cicatriceale, pe când semnalele cu amplitudini mai mari indică miocard sănătos. Amplitudinea fiecărui semnal este codată color, astfel încât roşu este sugestiv pentru zona cicatriceală, iar portocaliu, galben, verde, albastru şi mov indică amplitudini progresiv mai mari (în ventriculi, amplitudinea normală a electrogramelor bipolare este >1.5 mV, amplitudini <1.5 mV sunt definite ca cicatrice, iar <0.5 mV reprezintă zone de cicatrice densă; în atrii >0.5 mV sunt considerate amplitudini normale). Harta de voltaj este utilă pentru cercetarea zonei aflate la limita dintre miocardul cicatricea! şi cel sănătos, unde pot fi identificate punctele de intrare/ieşire din circuitul de reintrare al aritmiei, constituind ţinta de ablaţie [1, 2].

Mapingul electroanatomic vine să rafineze mappingul clasic în situaţia aritmiilor complexe, cele două metode fiind complementare şi nu exclusive.

Stimularea electrică intracavitară permite depolarizarea miocardului din proximitatea electrozilor prin care se aplică stimulul. Se utilizează diverse protocoale de stimulare:

- *stimularea rapidă continuă* constă în aplicarea unui tren de stimuli cu frecvenţă mai mare decât frecvenţa momentană a pacientului (în ritm sinusal sau în tahicardie). Ciclul de stimulare poate fi constant (stimulare de tip *burst)* sau scurtat progresiv bătaie cu bătaie (stimulare de tip *ramp).*

- *stimularea cu extrastimuli* constă în introducerea după o serie de 6-10 stimuli cu un ciclu de bază, a unuia sau mai multor extrastimuli la un interval de cuplaj variabil, mimând efectul unor depolarizări premature.

Obiective

Studiul electrofiziologie invaziv permite caracterizarea proprietăţilor electrofiziologice ale diferitelor structuri cardiace, diagnosticul aritmiilor nedocumentate şi precizarea mecanismului aritmogen. Informaţiile obţinute pot servi la alegerea terapiei optime (tratament farmacologic, implantarea de dispozitive electronice de ritm) sau la ghidarea ţintei de ablaţie şi validarea rezultatului terapiei ablative.

Caracterizarea proprietăţilor electrofiziologice ale diferitelor structuri cardiace constă în evaluarea automatismului, excitabilităţii şi conductibilităţii.

- *timpul de recuperare al nodului sinusal* (TRNS) evaluează automatismul acestei structuri. Se bazează pe stimularea continuă în proximitatea nodului sinusal pentru un interval de timp suficient de lung pentru a suprima automatismul acestuia, urmată de măsurarea timpului de la oprirea stimulării până la prima bătaie sinusală. Valoarea obţinută se poate corecta scăzând din ea durata ciclului sinusal măsurată înaintea stimulării şi obţinând TRNS corectat (TRNSc). Valoarea normală a TRNSc este sub 550 msec.

- *timpii de conducere atrioventriculară* sunt măsuraţi cu ajutorul cateterului poziţionat la nivelul fasciculului His. Intervalul atriu-his (AH) reprezintă conducerea prin nodul atrioventricular şi se măsoară de la debutul electrogramei locale atriale până la debutul electrogramei hisiene, având valori normale AH: 50-120 ms. Intervalul Bis-ventricul (HV) redă timpul de conducere prin fasciculul His şi reţeaua Purkinje, fiind măsurat de la debutul electrogramei fasciculului His până la cel mai precoce semnal ventricular pe ECG de suprafaţă, cu valori normale HV: 35-55 ms.

- *perioadele refractare* se măsoară prin stimulare cu extrastimul decrementat progresiv (uzual cu câte 10 msec). Pentru ţesutul contractil (atrial, ventricular) se urmăreşte pierderea capturii locale, în timp ce pentru ţesutul nodal se urmăreşte blocarea conducerii spre ventricul în stimulare atrială; se apreciază atât

momentul apariţiei blocului, cât şi sediul acestuia (nodal, infranodal). Ocazional blocul la nivel nodal este precedat de o prelungire a conducerii atrio-hisiene, sugerând conducerea nodală dual㠠(blocarea căii rapide, conducere pe calea lentă). În cazul căilor accesorii atrioventriculare, perioada refractară se apreciază atât prin stimulare atrială (conducere anterogradă) cât şi ventriculară (conducere retrogradă).

- *punctul (pragul) Wenckebach* reprezintă o evaluare a perioadei refractare nodale în condiţii dinamice, corespunzând ciclului de stimulare atrială la care apare pentru prima dată blocarea conducerii atrioventriculare după o alungire progresivă a intervalului AH caracteristică conducerii nodale.

Diagnosticul şi evaluarea aritmii/or se face prin inducţia lor prin diferite protocoale de stimulare, oferind informaţii asupra mecanismului aritmogen şi posibilitatea evaluării secvenţei lor de activare, atât prin maping endocaviar clasic, cât şi, la nevoie, prin maping electroanatomic tridimensional.

Indicaţii

Indicaţiile studiului electrofiziologie invaziv sunt specifice fiecărui tip de aritmie, servind diagnosticului, stratificării de risc şi aprecierii efectului terapiilor farmacologice sau intervenţionale. Ele trebuie practicate doar atunci când informaţiile obţinute neinvaziv nu sunt suficiente pentru o decizie terapeutică completă.

TERAPIA ABLATIVĂ A ARITMIILOR CARDIACE

Principii, obiective.

Ablaţia este o metodă terapeutică bazată pe aplicarea de energie la nivelul unor zone limitate din miocard, producând leziuni ireversibile având scopul de a împiedica generarea sau perpetuarea unei aritmii cardiace. Obiectivul procedural al terapiei ablative poate fi *eliminarea substratului aritmogen* când acesta este limitat (de exemplu, în sindromul WPW, tahicardia nodală, tahicardii atriale sau ventriculare focale) sau *modificarea* acestuia astfel încât să nu mai poată susţine aritmia în cazul aritmiilor complexe. Modificarea substratului se poate face fie prin deconectarea electrică a acestuia de restul miocardului (izolarea venelor pulmonare în fibrilaţia atrială, deconectarea cicatricei aritmogene în unele tipuri de tahicardie ventriculară), fie prin „omogenizarea" acestuia (eliminarea fibrelor musculare viabile restante în interiorul unei zone de cicatrice/fibroză şi transformarea acesteia într-o zonă complet inertă electric).

Tehnici

Livrarea energiei ablative se realizează de obicei transcateter, dar în cazuri selecţionate terapia ablativă poate implica tehnici chirurgicale (standard sau minim invazive) sau chiar un abord mixt (intervenţional şi chirugical).

În prezent, cea mai utilizată formă de energie pentru ablaţia transcateter este cea generată prin *unde de radiofrecvenţă* (RF). Generatoarele utilizate livrează curent alternativ neredresat cu frecvenţe între 500 şi 1000 kHz, la care curentul electric nu mai determină depolarizări ale miocardului, ci doar încălzire ,,rezistivă" a ţesutului prin care trece. Curentul este aplicat între extremitatea distală a cateterului intracavitar, care are o suprafaţă mică, şi un electrod indiferent extern, cu suprafaţă mare, aplicat pe piele, de obicei posterior. În acest fel, densitatea de curent este mare la interfaţa electrod distal - miocard şi extrem de scăzută, practic fără efecte biologice, la interfaţa electrod indiferent - piele. La interfaţa cu miocardul, curentul se propagă radial, într-o zonă semisferică centrată de vârful cateterului de ablaţie, densitatea de curent scăzând proporţional cu pătratul distanţei faţă de electrodul ablativ, iar încălzirea cu distanţa la puterea a 4-a, deoarece încălzirea ţesutului creşte rezistenţa electrică/impedanţa acestuia. Zona încălzită iniţial rezistiv, reprezentată de un

foarte mic inel de ţesut de 1-2 mm în jurul electrodului, disipă căldura în miocardul din jur (devine sursă de încălzire), amplificând dimensiunile leziunii prin încălzire „conductivă". Ca urmare, leziunea realizată de un cateter de ablaţie standard (electrod distal cu diametrul de 4 mm) este mică (cca 6 mm diametru/3 mm adâncime), bine delimitată şi omogenă.

Pentru aritmiile în care este necesară realizarea unor leziuni mai profunde (ablaţia istmului cavo-tricuspidian, ablaţia de circuite ventriculare intramurale) sunt necesare tehnici speciale, fie creşterea suprafeţei electrodului distal (de obicei la 8 mm), fie "răcirea" acestuia prin irigaţie cu o soluţie salină. Acest fapt duce la obţinerea unei leziuni rezistive de dimensiuni mai mari, deoarece temperatura mai scăzută reduce impedanţa ţesutului şi permite livrarea unor energii mai mari. Odată cu creşterea dimensiunii „sursei" rezistive, va creşte şi dimensiunea leziunii generate de încălzirea conductivă, aceste tipuri de catetere generând leziuni care pot atinge până la 8-1 O mm adâncime.

Crioenergia, metoda cea mai utilizată ca alternativă la RF, se bazează pe formarea de leziune celulară directă (formarea de gheaţă extracelular, urmată de deshidratare intracelulară marcată şi lezarea membranelor celulare) şi prin intermediul necrozei ischemice (în timpul răcirii ţesutului prin vasoconstricţie şi prin blocarea microcirculaţiei cu cristale de gheaţă, iar în faza de încălzire de după aplicaţie prin hiperemie, edem şi tromboză pe fondul disfuncţiei endoteliale).

Răcirea ţesutului ţintă se face prin contactul acestuia cu o componentă a sistemului de crioablaţie (crioproba chirugicală, electrod distal sau balon în cazul cateterelor percutane) în care este recirculat un refrigerant lichid (de obicei, oxid nitros). Răcirea se face progresiv, necesitând prin aceasta aplicaţii mai lungi, iar leziunile pot fi complet reversibile dacă temperatura atinsă la vârful cateterului nu este mai negativă de - 30 □C. Acest fapt face crioablaţia de un interes aparte în tratamentul unor aritmii supraventriculare la care ablaţia cu RF prezintă un risc înalt de bloc atrio-ventricular complet iatrogen (căi accesorii parahisiene, tahicardii joncţionale sau intranodale, mai ales la copii).

O altă particularitate a crioablaţiei este formarea în zona de contact dintre electrodul care livrează crioenergia şi ţesutul subiacent a unei sfere de gheaţă care în 30-60 secunde fixează vârful cateterului de ablaţie pe ţesutul miocardic „ţintă", stabilizându-l, aspect care face tehnica utilă în situaţiile în care stabilitatea cateterului este o problemă, cum ar fi aritmiile cu origine în muşchii papilari. În prezent, însă, crioablaţia cu balon este utilizată pe scară largă în izolarea percutană a venelor pulmonare pentru tratamentul fibrilaţiei atriale, având în formele paroxistice o eficienţă similară cu cea a RF.

Ablaţia transcateter cu balon laser şi balon cu ultrasunete au fost încercate în izolarea venelor pulmonare pentru fibrilaţia atrială, dar în prezent ele nu sunt utilizate clinic, fie datorită tehnologiei dificile şi/sau scumpe în cazul laser-balonului, fie datorită unei rate mari de complicaţii severe, în cazul balonului cu ultrasunete. Ablaţia prin aplicarea directă a unui şoc de energie înaltă între electrodul intracavitar şi un electrod percutan ("fulgurare") a fost părăsită datorită caracterului necontrolabil al leziunilor şi complicaţiilor severe.

TERAPIA INTERVENTIONALĂ ÎN ARITMIILE IMPLICÂND JONCTIUNEA ATRIO-VENTRICULARĂ

Conducerea impulsului electric de la atrii la ventriculi parcurge în mod normal nodul atrioventricular (AV), fasciculul His, fiind apoi distribuit miocardului ventricular pe calea ramificaţiilor acestuia. Datorită proprietăţilor electrofiziologice ale acestei regiuni, ea poate fi

frecvent substrat pentru apariţia unor aritmii care pot fi tratate eficient prin ablaţia unor ţinte specifice.

Tahicardiile prin reintrare în nodul atrio-ventricular (TRNAV)

Substratul TRNAV îl constituie existenţa dualităţii de conducere la nivelul nodului AV (în fapt, în modalitatea de abordare a nodului AV dinspre atrii), *calea rapidă,* cu o perioadă refractară mai lungă ajungând la nodul AV din direcţia septului interatrial şi servind pentru conducerea fiziologică, în timp ce *calea lentă,* cu o perioadă refractară mai scurtă, abordează nodul AV dinspre ostiumul sinusului coronar (triunghiul Koch) şi conduce impulsul spre ventricul doar când calea rapidă intră în perioada refractară.

Obiectivele terapiei intervenţionale

Studiul electrofiziologie urmăreşte să demonstreze existenţa dualităţii de conducere nodală, prin stimulare atrială programată cu extrastimul, validată prin alungirea pe electrograma hisiană a intervalului AH cu peste 50 ms la o decrementare a extrastimulului cu IO ms *("salt" de conducere nodală).* Aceasta este consecinţa atingerii perioadei refractare a căii rapide, cu trecerea la conducerea pe cale lentă. Stimulul condus pe calea lentă se poate reîntoarce la atriu pe calea rapidă, generând un *ecou nodal,* iar conducerea din nou a impulsului spre ventricul pe calea lentă cu perpetuarea acestui fenomen determină varianta tipică a TRNAV *(slow-fast).* În timpul tahicardiei, depolarizarea atrială, înregistrată uzual pe cateterul plasat în sinusul coronar, este simultană cu cea ventriculară sau chiar o precedă. Variantele *fast-slow* sau *slow-slow* (căi lente multiple) sunt mult mai rar întâlnite.

Obiectivul ablaţiei în TRNAV este ablaţia căii nodale lente, întrucât aceasta se află la distanţă mai mare de nodul AV compact comparativ cu cea rapidă şi, ca urmare, riscul blocului AV este considerabil mai redus. În plus, menţinerea conducerii doar pe calea nodală lentă poate cauza alungirea intervalului AV. Locul ablaţiei se stabileşte pe criterii anatomo-radiologice şi cu ajutorul electrogramei intracavitare. Calea nodală lentă se află între ostiumul sinusului coronar şi regiunea septală a inelului tricuspidian, loc în care pe electrograma intracavitară se vizualizează atât depolarizarea atrială, cât şi cea ventriculară cu un raport de amplitudine A:V de aproximativ 1: 1Q, electrograma atrială fiind urmată de potenţiale mici şi fragmentate (potenţialul căii lente) [1]. Ablaţia se face, cel mai frecvent, folosind curent de RF, în timpul aplicaţiei apărând un ritm joncţional pe parcursul căruia este importantă urmărirea conducerii anterograde şi retrograde la nivelul nodului AV, ca şi marker al lipsei de afectare a acestuia. Crioablaţia poate fi folosită, de asemenea, cu un risc mai scăzut de apariţie a blocului AV total, dar cu o rată mai crescută de recidivă3.

Succesul procedural constă în non-inductibilitatea tahicardiei la finalul procedurii şi dispariţia conducerii duale a nodului AV, inclusiv după modularea farmacologică a acesteia (atropină şi/sau isoproterenol). Persistenţa saltului de conducere AH, inclusiv cu un ecou AV, pe un domeniu de decrementare a extrastimulului de până la 30 ms, pot fi acceptate ca succes procedural, având în vedere că obiectivul procedural nu este neapărat dispariţia completă a conducerii pe calea lentă, ci incapacitatea ei de a menţine o conducere 1: 11.

Urmărirea postprocedurală presupune evaluarea conducerii atrioventriculare şi a recurenţelor aritmice documentate. Ablaţia transcateter a căii lente intranodale are o rată mare de succes (peste 97%), cu rare recurenţe. Dincolo de complicaţiile generale ale procedurilor invazive, cum ar fi cele legate de abordul vascular sau revărsate pericardice, riscul cel mai important pentru ablaţia de TRNAV este de bloc AV, cu o incidenţă de sub 0.5%3.

Ablaţia transcateter pentru TRNAV este indicată ca tratament de primă intenţie la pacienţii simptomatici cu episoade aritmice recurente (Clasa 1)1.

Tahicardiile prin reintrare atrio-ventriculară (TRAV)

Substratul TRAV este reprezentat de existenţa căilor accesorii de conducere AV, cu posibilitate de conducere atât bidirecţională, situaţie în care preexcitaţia ventriculară este manifestă, cât şi exclusiv ventriculo-atrială (cale accesorie "ascunsă"). Circuitul de reintrare poate parcurge, cel mai frecvent, anterograd nodul AV şi retrograd calea accesorie *(varianta ortodromică)* sau anterograd calea accesorie şi retrograd nodul AV *(varianta antidromică).* Sunt posibile şi circuite de reintrare complexe prin căi accesorii multiple. Deşi TRAV sunt adesea catalogate ca şi tahicardii supraventriculare, ventriculul este parte componentă a circuitului reintrant.

Obiectivele terapiei intervenţionale

Studiul electrofiziologie urmăreşte să precizeze proprietăţile electrofiziologice şi localizarea căilor accesorii, precum şi implicarea în mecanismul tahicardiei. Inducţia TRAV este, de obicei, facilă, prin variate protocoale de stimulare programată atrială sau ventriculară. Un parametru important în stratificarea riscului vital îl constituie perioada refractară efectivă a căii accesorii în conducere anterogradă. Aceasta se poate determina fie prin stimulare programată atrială cu extrastimul decrementat progresiv până la dispariţia conducerii anterograde pe cale accesorie, fie sub forma celui mai scurt interval RR preexcitat în timpul fibrilaţiei atriale (SPERRI = Shortest Preexcited RR Interval).

Obiectivul terapiei intervenţionale este ablaţia căii accesorii, cu întreruperea conducerii antero- şi retrograde la nivelul acesteia. Localizarea ţintei de ablaţie se poate face în conducere anterogradă, atunci când aceasta este prezentă, căutând semnalul ventricular cu cea mai mare precocitate. Pentru aceasta este necesară obţinerea unei preexcitaţii maxime, adesea posibilă doar prin stimulare atrială cu frecvenţă mare. În conducere retrogradă, se urmăreşte semnalul atrial retrograd cel mai precoce, în stimulare ventriculară sau, cel mai bine, în tahicardie ortodromică, când conducerea retrogradă se face exclusiv pe calea accesorie. La nivelul ţintei de ablaţie semnalele atriale şi ventriculare trebuie să fie clare şi de amplitudini aproximativ egale de-a lungul inelului tricuspidian/mitral. Atunci când cateterul de ablaţie este poziţionat optim la nivelul căii accesorii, semnalul atrial fuzionează cu cel ventricular, curentul de RF aplicat aici ducând la dispariţia imediată a preexcitaţiei, respectiv la oprirea tahicardiei [1].

Succesul procedural constă în dispariţia conducerii pe calea accesorie şi noninductibilitatea ulterioară a tahicardiei. Dispariţia preexcitaţiei anterograde este documentată prin modificarea morfologiei complexului QRS, iar dispariţia conducerii retrograde este demonstrată prin modificarea secvenţei de activare atrială la stimulare ventriculară.

Urmărirea postprocedurală include evaluarea clinică (recurenţa aritmiilor şi documentarea acestora), electrocardiografică (reluarea conducerii pe calea accesorie) şi ecografică (în mod particular în cazul în care a fost vorba de o cale accesorie stângă, necesitând abord retrograd transaortic sau abord transseptal). Ablaţia căilor accesorii are rate mari de succes (85-95%), cu rate mici de recurenţă[3]. Riscul de bloc AV este cel mai important în cazul ablaţiei căilor accesorii parahisiene, cu incidenţă de sub I%, putând fi redus prin utilizarea crioablaţiei ca sursă de energie. Artera coronară dreaptă sau artera coronară circumflexă pot fi lezate când aplicaţia de RF are loc la nivelul sinusului coronar proxima!. Riscul trombo-embolie este descris rar în cazul procedurilor efectuate în cordul stâng, cu o rată de sub 0.2%2.

Ablaţia transcateter pentru TRAV este indicată pacienţilor cu episoade recurente simptomatice (clasa I). În plus, aceasta este indicată pacienţilor cu preexcitaţie asimptomatică la care studiul electrofiziologie cu folosirea isoprenalinei decelează un risc înalt de a dezvolta aritmii maligne, respectiv SPERRI :S250 ms, perioada refractară a căii accesorii :S250

ms, căi accesorii multiple, şi inducerea unei tahicardii mediate de calea accesorie (clasa I). O categorie aparte de pacienţi sunt cei la care preexcitaţia induce disfuncţia ventriculului stâng prin asincronism, în această situaţie ablaţia trebuind luată în considerare chiar dacă pacientul este asimptomatic (clasa IIa). În cazul în care preexcitaţia este asimptomatică şi cu risc scăzut, ablaţia poate fi luată în considerare în funcţie de preferinţa pacientului (clasa IIb)3.

TERAPIA INTERVENTIONALĂ ÎN ARITMIILE ATRIALE

Tahicardia atrială (TA) focală

Substratul TA focale este reprezentat de existenţa unor depolarizări rapide prin automatism anormal, activitate triger sau microreintrare pornind de la nivel atrial, anumite zone având o predispoziţie crescută pentru aceasta (crista terminalis, ostiumul sinusului coronar, antrumul venelor pulmonare, inelul mitral şi tricuspidian, urechiuşa dreaptă/stângă şi septul interatrial).

Obiectivele terapiei intervenţionale

Studiul electrofiziologie poate sugera mecanismul aritmogen pe baza comportamentului la diferite protocoale de stimulare, deşi acesta are o importanţă redusă în conduita tratamentului intervenţional.

Ablaţia urmăreşte distrugerea focarului aritmogen, stabilirea ţintei de ablaţie vizând identificarea punctului endocavitar cu precocitate maximă de depolarizare în raport cu unda P de suprafaţă în timpul tahicardiei, ideal fiind peste 25 ms. Aspectul morfologic al electrogramei bipolare, ce arată un potenţial fragmentat, cu amplitudine joasă, precum şi aspectul complet negativ (tip QS) al electrogramei locale unipolare contribuie la selectarea corectă a punctului de aplicaţie[1] • Uneori este necesară folosirea unui sistem de maping electroanatomic pentru vizualizarea unei hărţi de activare.

Succesul procedural constă în oprirea tahicardiei şi non-inductibilitatea acesteia. Ablaţia TA focale prezintă rate de succes de 75-100%, cu rate mici de recurenţă (<7%)3. Există risc de bloc AV în cazul localizării septale şi de perforaţie, având în vederea grosimea mică a peretelui atrial.

Ablaţia transcateter pentru TA focală este indicată ca tratament de elecţie în cazul TA focale recurente (clasa I), în mod particular dacă aceasta este incesantă sau cauzează tahicardiomiopatie (clasa 1)3.

Flutterul atrial (FIA) tipic (istmic)

Substratul FIA tipic este reprezentat de un circuit de macroreintrare la nivelul atriului drept care implică istmul cavo-tricuspidian (ICT), care se întinde de la nivelul inelului tricuspidian până la vena cavă inferioară şi reprezintă zona de conducere lentă a circuitului de reintrare.

Obiectivele terapiei intervenţionale

Studiul electrofiziologie presupune maping-ul secvenţei de activare atrială prin utilizarea unui cateter duodecapolar (20 de electrozi) plasat în dreptul inelului tricuspidian astfel încât să poată demonstra implicarea ICT în circuitul reintrant.

Procedura de ablaţie are ca ţintă ICT, urmărind crearea unui bloc istmic bidirecţional. Identificarea zonei de ablaţie se face fluoroscopic, ICT fiind localizat anatomic şi cu ajutorul electrogramelor intracardiace. Este necesară efectuarea unei linii continue de ablaţie dinspre versantul ventricular al inelului tricuspidian către vena cavă inferioară, fiind necesară folosirea unui cateter de ablaţie cu vârf larg (8 mm) sau irigat.

Succesul procedural constă în oprirea tahicardiei prin bloc la nivelul ICT, cu verificarea ulterioară a acestuia prin stimulare de o parte şi de alta a liniei de ablaţie, la nivelul ostiumului sinusului coronar şi la nivelul cristei terminalis. Rata de succes a ablaţiei pentru FIA tipic este de peste 90%3. Există un risc minor de bloc AV atunci când ablaţia FIA tipic

se efectuează în partea septală a ICT. Deşi riscul trombo-embolie în cazul ablaţiei FIA tipic este mic, pacienţii trebuie anticoagulaţi corespunzător dacă aceştia se află în aritmie la începutul procedurii. În cazuri excepţionale (< 0.1 %) poate fi lezată artera coronară dreaptă, întrucât aceasta se află în regiunea epicardică a inelului tricuspidian[2].

Urmărirea postprocedurală include documentarea recurenţelor aritmice, având în vedere că o proporţie importantă de pacienţi asociază episoade de fibrilaţie atrială (FA). Indicaţia de tratament anticoagulant în continuare este, în absenţa unor date specifice, similară pacienţilor cu FA, deşi este de luat în considerare că în absenţa asocierii FA, ablaţia ICT poate să fie curativă.

Ablaţia transcateter pentru flutter atrial istmic este indicată pacienţilor cu episoade recurente simptomatice (clasa I), în cazul FIA persistent sau dacă apare tahicardimiopatie (clasa I), dar poate fi practicată chiar de la primul episod simptomatic (clasa IIa)3.

Flutterul atrial atipic

FIA atipice sunt macroreintrări atriale nondependente de ICT, localizate atât în atriul drept, cât şi în atriul stâng sau chiar la nivelul septului interatrial, frecvent pericicatriceale (post-intervenţie chirurgicală pe cord deschis) sau post-ablaţie de fibrilaţie atrială. FIA stângi au tendinţa să apară în jurul inelului mitral, ostiumului venelor pulmonare sau de partea stângă a fosei ovalis, având o frecvenţă a undelor de flutter de 250-350/min.

Obiectivele terapiei intervenţionale

Studiul electrofiziologie permite, în general, inducţia aritmiei prin stimulare programată. Ablaţia este, de regulă, una complexă, necesitând ghidajul sistemelor electroanatomice ce permit vizualizarea frontului de activare al macroreintrării. Se efectuează maping de activare pentru a detecta istmul critic implicat în menţinerea reintrării, acesta fiind ulterior localizat cu mai mare precizie prin tehnici de stimulare - entrainment. Linia de ablaţie se realizează aplicând curent de RF punct cu punct, la nivelul zonei lente a circuitului de reintrare, ceea ce duce la întreruperea acestuia şi oprirea tahicardiei [1].

Succesul procedural constă în oprirea tahicardiei şi non-inductibilitatea acesteia, absenţa recurenţei pe termen lung. Rata de succes a ablaţiei pentru FlA atipice este mai mică decât în cazul FlA tipice, atingând 90% în faza acută, cu rată mai mare de recurenţă (25%)3.

Ablaţia transcateter pentru flutter atrial atipic este indicată a se efectua, în centre cu experienţă, pacienţilor cu episoade recurente simptomatice, flutter atrial persistent sau în prezenţa tahicardiomiopatiei (clasa 1)3.

Fibrilaţia atrială

Obiectivele terapiei intervenţionale.

Principalul obiectiv în FA îl constituie izolarea electrică a celor patru vene pulmonare, procedura cuprinzând trei etape principale: (•) puncţia transseptală, sub ghidaj fluoroscopic, cu injectare de substanţă de contrast şi/sau control curbă presiune atriul drept-atriul stâng sau ghidaj ecografic (transesofagian/intracardiac); (•) identificarea venelor pulmonare fie prin reconstrucţie 3D în baza imagisticii angio CT sau RM atunci când se utilizează echipamente de mapping 3D, fie venografie; (•) izolarea electrică a venelor pulmonare realizată utilizând fie curent de RF aplicat punct cu punct în zona ostială/antrală a fiecărei vene pulmonare, fie crioablaţia, ce permite crearea de leziuni circumferenţiale în zona antrală a fiecărei vene pulmonare.

În cazul FA persistente, izolarea venelor pulmonare poate fi completată cu modificarea prin ablaţie a substratului atrial stâng. Există mai multe ţinte posibile ale ablaţiei de substrat: electrogramele complexe fracţionate (CFAE), tratarea rotorilor atriali identificaţi cu ajutorul unor softuri speciale, precum şi efectuarea de leziuni lineare empirice, tehnică inspirată din chirurgia clasică, cu scopul de a fragmenta

masa critică de miocard ce participă la menţinerea FA[4].

Anticoagularea periprocedurală. Intervenţia de ablaţie se realizează sub tratament anticoagulant oral cu antivitamină K (INR 2-3 recoltat în dimineaţa intervenţiei) sau anticoagulant nonantivitamină K (administrat inclusiv în dimineaţa intervenţiei), completat de tratamentul anticoagulant intravenos cu heparină, ce se iniţiază imediat ce s-a efectuat puncţia transseptală, sub controlul ACT la fiecare 30 min, menţinut la 250-350 sec[4].

Succesul procedural este reprezentat în primul rând de izolarea electrică a tuturor venelor pulmonare confirmată prin înregistrarea potenţialelor din interiorul venei pulmonare cu un cateter multipolar *(Lasso),* arătând fie disocierea potenţialului venos de electrograma atrilă, fie dispariţia potenţialului venos pulmonar.

Rata de menţinere a ritmului sinusal după ablaţia transcateter a FA paroxistice este de 64-84% la 12 luni, cu tendinţă la scădere la 45% la 24 luni. În cazul FA persistente, rata menţinerii ritmului sinusal variază între 59-70% la 12-18 luni de urmărire, scăzând la 20-45% la 36 luni[5]. Recurenţele postprocedurale imediate sunt, de obicei, secundare reconectării venelor pulmonare, în timp ce recurenţele tardive reflectă progresia cardiopatiei atriale.

Printre factorii care influenţează negativ succesul şi prognosticul postprocedural al ablaţiei transcateter se numără: episoade de FA de durată mai lungă, istoric al aritmiei mai vechi de 3 ani, modificări ECG atestând tulburare de conducere intraatrială şi intraventriculară, atriul stâng dilatat (volum peste 35 ml/m^2), atriu stâng remodelat sferic, fibroza atrială stângă (scor Utah III, IV, fibroza peste 20-30%) cu disfuncţie contractilă, mai ales în prezenţa valvulopatiei mitrale. La aceste categorii de pacienţi, ablaţia este recomandată numai dacă simptomatologia este invalidantă (EHRA III, IV).

Complicaţii grave după ablaţia transcateter a FA apar la 5-7% dintre pacienţi, cele mai importante fiind tamponada cardiacă, lezarea esofagului şi accidentul vascular cerebral embolic periprocedural. Aritmiile atriale iatrogene sunt relativ rare (aproximativ 5%) după izolarea venelor pulmonare, dar poate apărea la până la 25% dintre pacienţi după ablaţia substratului atrial stâng, adesea datorită liniilor incomplete de ablaţie[5]. Aritmiile iatrogene sunt adesea intens simptomatice, refractare la medicaţie antiaritmică, necesitând adesea o nouă procedură intervenţională.

Urmărirea postprocedurală. Imediat postprocedural, pacienţii sunt monitorizaţi, de preferat în USTAC şi sunt evaluaţi ecocardiografic a doua zi, pentru excluderea prezenţei lichidului pericardic. Tratamentul anticoagulant va fi continuat pe termen lung la pacienţi cu scor CHA2DS2-VASc ≥2. Evaluarea rezultatelor postprocedurale se face după 3 luni, considerată perioadă de vindecare a leziunilor create, ce pot fi iritative, motiv pentru care multe centre preferă menţinerea medicaţiei antiaritmice în această perioadă.

Indicaţiile de ablaţie transcateter a FA. Ablaţia transcateter a FA este eficientă în restabilirea şi menţinerea ritmului sinusal la pacienţii simptomatici, cu FA paroxistică, FA persistentă şi probabil FA persistentă de lungă durată (peste 1 an), în general ca tratament de linia a doua, după eşecul sau intoleranţa la terapia cu medicamente antiaritmice. În această situaţie, indicaţia este de clasa I pentru pacienţii cu FA paroxistică şi de clasa IIa pentru cei cu FA persistentă. În centrele cu expertiză, rata complicaţiilor este redusă şi ablaţia poate fi chiar prima opţiune terapeutică la pacienţi selectaţi (clasa IIa)[4], datele demonstrând scăderea ratelor de recurenţă a episoadelor aritmice după ablaţie în comparaţie cu terapia medicamentoasă[6].

Principalul beneficiu al ablaţiei FA este cel de control al simptomelor prin reducerea recidivelor aritmice şi la ora actuală nu există indicaţie a acestei terapii pentru prevenirea complicaţiilor cardiovasculare ale FA sau pentru oprirea ulterioară, la cerere, a tratamentului anticoagulant. Studiul CABANA nu a reuşit să demonstreze un beneficiu al ablaţiei FA în

reducerea morbi-mortalităţii cardiovasculare, dar o analiză de subgrup demonstrează că acest beneficiu există la pacienţii cu insuficienţă cardiacă7. Similar, studiul CASTLE-AF a demonstrat impactul ablaţiei transcateter a FA asupra mortalităţii cardiovasculare şi nevoii de spitalizare la pacienţi cu FA, insuficienţă cardiacă, cu FE sub 35% şi defibrilator implantabil8, deşi înrolarea restrictivă a subiecţilor în acest studiu sugerează că beneficiul s-ar adresa mai degrabă unor populaţii bine selecţionate de pacienţi.

Există situaţii particulare în care ablaţia este indicată pentru controlul FA la pacienţi cu sindrom bradicardie-tahicardie la care iniţierea tratamentului antiaritmic nu este posibilă în absenţa unui stimulator cardiac. De asemenea, în cazul FA cu frecvenţă ventriculară înaltă, care generează disfuncţie ventriculară stângă (tahicardiomiopatie), ablaţia poate duce la corecţia fenomenelor de insuficienţă cardiacă, cu recuperarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng, mai ales dacă fibroza ventriculară stângă nu este extinsă[9].

Un concept promovat de ghidurile actuale este cel de *AF Heart Team,* echipă care, prin colaborare multidisciplinară (cardiolog, electrofiziolog, chirurg cardiovascular, anestezist), ar trebui să analizeze şi să ofere soluţii în cazuri selectate, complexe, dificil de administrat. Categoriile de pacienţi care ar trebui adresate echipei multidisciplinare de FA sunt: pacienţii intens simptomatici, cu recurenţe ale FA post-ablaţie transcateter, ce urmează a fi supuşi unor intervenţii chirurgicale (valvulare, by-pass aortocoronarian), pacienţii cu contraindicaţie la tratamentul anticoagulant, pentru aprecierea indicaţiei de excludere a urechiuşei stângi prin ligaturare chirurgicală sau implantare a unui dispozitiv de închidere de urechiuşă[9].

Ablaţia chirurgicală a FA

Ablaţia prin toracotomie mlOlm invazivă este o procedură Cox-Maze modificată şi presupune efectuarea unei combinaţii de linii de ablaţie de radiofrecvenţă sau criotermie în ambele atrii, ce înlocuiesc inciziile chirurgicale în tehnica originală *"cut-and-tie"* (izolarea venelor pulmonare, completată sau nu de linie ce uneşte venele pulmonare superioare, istm mitral). În plus, există posibilitatea îndepărtării urechiuşei atriale stângi în aceeaşi şedinţă, cu scopul prevenţiei accidentului vascular cerebral. Tehnica are rezultate durabile, cu o rată de succes după o singură procedură superioară ablaţiei transcateter, probabil deoarece asigură transmuralitatea leziunilor. Complicaţiile tehnicii par a fi însă mai frecvente, reprezentate de pneumotorax, sângerări majore, necesitatea implantării unui stimulator cardiac[4].

TERAPIA INTERVENTIONALĂ ÎN ARITMIILE VENTRICULARE PE CORD STRUCTURAL NORMAL

Aritmiile ventriculare cu origine în tractul de ejecţie

Reprezintă cele mai frecvente aritmii ventriculare idiopatice (extrasistole/tahicardii ventriculare nesusţinute sau susţinute - ESV/TV), mecanismele putând fi variate, cel mai adesea activitate de triger, mai rar automatism anormal şi mult mai rar reintrare localizată (situaţie în care tahicardia tinde să fie susţinută).

Obiectivele terapiei intervenţionale

Studiul electrofiziologie urmăreşte provocarea aritmiei şi localizarea precisă a substratului aritmogen. Aritmia poate fi prezentă spontan (ESV/TV nesusţinute) sau provocarea ei este posibilă doar prin manevre de stimulare, cu sau fără administrare de simpatomimetice. Aceleaşi manevre de provocare sunt folosite la finalul procedurii pentru a testa rezultatul ablaţiei.

Obiectivul ablaţiei îl constituie eliminarea focarului aritmogen. Deşi morfologia complexului QRS în aritmie sugerează localizarea acestuia, stabilirea precisă a ţintei de ablaţie

se bazează pe studiul electrofiziologie invaziv. În formele nesusţinute de aritmie, principiul de cartografiere este *maping-ul de activare de precocitate* (căutarea celei mai precoce activări care să preceadă debutul complexului QRS) şi în mai mică măsură *pace-mapingul* (stimularea pe cateterul de ablaţie care să reproducă pe electrocardiograma în 12 derivaţii morfologia aritmiei). În cazul formelor susţinute, se efectuează mapingul de activare diastolică pentru decelarea „istmului" critic al tahicardiei ca la orice TV monomorfă prin reintrare.

În majoritatea situaţiilor, cartografierea se poate face pe baza electrogramelor intracavitare şi a anatomiei radiologice. Există însă câteva categorii de pacienţi la care utilizarea sistemelor de maping electro-anatomic 3D este indicată preferenţial: (•) tentative de ablaţie standard anterioare eşuate; (•) localizarea în zone cu risc procedural mai mare (cuspe aortice, epicardic în vecinătatea arterelor coronare); (•) pentru decelarea unor zone de voltaj anormal sugerând afectare structurală subclinică atunci când există o discretă afectare a funcţiei sistolice ventriculare sau imagistica preprocedurală (ex. RM cardiac) sugerează anomalii structurale discrete (zone de cicatrice sau fibroză, non-compactare etc.).

Rezultate procedurale

Succesul procedural acut este definit ca fiind *complet* dacă se reuşeşte eliminarea aritmiei clinice (non-inductibilitate inclusiv după manevrele de provocare) sau *parţial* (reducerea cu peste 90% a activităţii ectopice). Pe termen lung, în cazul aritmiilor nesusţinute, mai ales în localizări în care eliminarea substratului este dificilă (intramural profund) sau riscant (în cuspele aortice în vecinătatea ostiumului coronarelor, epicardic în vecinătatea arterelor coronare) se acceptă ca fiind succes şi reducerea încărcăturii ectopice cu >80% şi/sau reducerea acesteia la o valoare de <5000 ESV/24 h.

Succesul procedural acut total depăşeşte 95%[10] (cca. 90% succes procedural complet), iar succesul total pe termen lung este de cca. 90% (la cca. 85% din pacienţi cu eliminarea completă a aritmiei). Recidiva nu depăşeşte 5% şi, de obicei, repetarea procedurii duce la succes persistent.

Complicaţiile sunt rare în centrele cu experienţă (<1%), cel mai adesea legate de accesul vascular (echimoze/hematoame, fistule arterio-venoase), excepţional însă pot apărea şi complicaţii severe (perforaţii de perete liber VD, ocluzii coronariene, embolii, perforaţii de cuspe aortice etc). Riscul este mai mare pentru aritmiile cu origine în tractul de ejecţie al VS sau epicardică, explicând recomandarea din ghidul ESC 2015 mai puţin fermă a ablaţiei în aceste cazuri (vezi Tabelul 10).

TABELUL 1. **Indicaţii pentru tratamentul aritmiilor ventriculare cu origine în tractul de ejecţie**

Recomandări ESC 2015	Clasa	Nivelul
Ablaţia transcateter a TV din TEVD/ESV din TEVD este recomandată pacienţilor simptomatici şi/sau la cei la care tratamentul medicamentos (de exemplu, cu beta-blocante) este ineficient sau la pacienţii cu declin al funcţiei VS dat de încărcătura aritmică cu ESV din TEVD.	I	B
Ablaţia transcateter a TV/ESV din TEVS/cuspe aortice/epicardice de către operatori experimentaţi după eşecul terapiei cu unul sau mai multe blocante de canal de sodiu (clasa IC) sau la pacienţii care nu doresc medicaţie antiaritmică pe termen lung ar trebui luată în calcul la cei simptomatici.	IIa	B

Tahicardiile idiopatice cu origine în ventriculul stâng

Această categorie de aritmii are la bază o anomalie focală a reţelei Purkinje distale subendocardice cu existenţa unei zone cu conducere alterată/încetinită, de obicei în teritoriul fasciculului postero-inferior al ramurii His (mai rar la nivelul celui antero-superior şi excepţional la nivelul celui septal) responsabilă de apariţia unei reintrări la acest nivel.

Obiectivele terapiei intervenţionale

Studiul electrofiziologie urmăreşte inductibilitatea aritmiei pre- şi postprocedural prin stimulare programată ventriculară sau atrială, extrastimulii atrial care traversează nodul AV putând demasca (în mod particular pentru această aritmie) anomalia de conducere la nivelul reţelei Purkinje. Uneori, pentru inducţia aritmiei sau demonstrarea noninductibilităţii după ablaţie, este necesară administrarea de simpatomimetice.

Obiectivul ablaţiei îl constituie eliminarea substratului aritmogen, principiul de cartografiere fiind maping-ul de activare diastolic, cu decelarea zonelor critice ale reintrării confirmate ulterior prin antrenare ca aparţinând circuitului. De primă intenţie, cartografierea se poate face standard, pe baza electrogramelor intracavitare şi a radioscopiei. Manevrarea cateterelui maping/ablaţie trebuie făcută cu delicateţe, zonele implicate fiind situate extrem de superficial subendocardic şi extrem de susceptibile la inhibare prin presiunea exercitată la atingerea cu cateterul, ceea ce face imposibilă reinducţia aritmiei şi continuarea maping-ului, uneori pentru intervale lungi de timp.

Cartografierea electro-anatomică 3D poate aduce informaţii suplimentare utile, fiind indicată mai ales în situaţiile în care aritmia este non-inductibilă sau este nesusţinută. În aceste situaţii, se pot localiza 3D în ritm sinusal zonele de potenţial Purkinje anormal şi/sau potenţial diastolic, zone care pot reprezenta ţinte alternative de ablaţie în aceste cazuri.

Rezultate procedurale

Succesul procedural acut este definit ca fiind eliminarea aritmiei clinice cu non-inductibilitate inclusiv după manevrele de provocare. La cei la care aritmia a fost iniţial non-inductibilă şi/sau nesusţinută, succesul acut poate fi eliminarea potenţialelor Purkinje patologice în ritm sinusal, documentată şi prin schimbări ale axului QRS şi/sau modificări ale repolarizării (inversări ale undei T persistente pe termen scurt - zile/săptămâni) în teritoriile corespunzătoare distribuţiei potenţialelor anormale, ideal fără producerea de blocuri de ramură sau creşterea duratei complexului QRS intrinsec. Pe termen lung succesul este definit ca eliminarea aritmiei clinice.

Succesul procedural acut depăşeşte 95%, iar recidiva nu depăşeşte 5%, în aceste cazuri repetarea procedurii duce de obicei la succes persistent. Complicaţiile sunt rare în centrele cu experienţă (<1%).

Indicaţia de ablaţie transcateter în TV cu origine în VS este ca şi procedură de primă linie teraputică la pacienţii simptomatici, atunci când ea este realizată de operatori cu experienţă (Clasa JIO_

Forme speciale de aritmii ventriculare tratabile intervenţional

Aritmii ventriculare cu origine la nivelul muşchilor papilari. O particularitate a ablaţiei acestor aritmii ventriculare este instabilitatea cateterului de maping/ablaţie, din acest motiv fiind foarte frecvent necesare teci lungi deflectabile de suport şi ghidaj cu ecocardiografie intracardiacă. Utilizarea crioablaţiei poate creşte stabilitatea cateterului de maping/ablaţie, deoarece aplicarea de crioenergie nu duce la descărcări aritmice şi, în plus, după cca. 40-60 secunde de la debutul acesteia, vârful cateterului de ablaţie se fixează la ţesutul ţintă. O complicaţie particulară, dar extrem de rară, este regurgitarea mitrală/tricuspidiană, de aceea evaluarea postprocedurală imediată trebuie să includă şi o ecocardiografie. Ablaţia este indicată în centre cu experienţă la pacienţii simptomatici după eşecul medicaţiei antiaritmice cu blocante de canale de sodiu din clasa Ic *(clasa IIa de indicaţieJIO_*

Aritmii ventriculare cu origine la nivelul inelelor valvulare atrioventriculare. Ablaţia se realizează de preferinţă cu folosirea sistemelor electroanatomice 3D, care este obligatorie în cazul tahicardiilor peritricuspidiene, unde se recomandă şi o cartografiere de voltaj a VD în ritm sinusal pentru a elimina suspiciunea unei forme incipiente de cardiomiopatie aritmogenă de VD. De asemenea, mai ales în

cazul aritmiilor ventriculare peritricuspidiene, tecile de suport pentru cateterul de maping/ablaţie şi ecografia intracardiacă sunt frecvent necesare. Ablaţia este indicată în centre cu experienţă la pacienţii simptomatici după eşecul medicaţiei antiaritmice cu blocante de canale de sodiu din clasa Ic *(clasa IIa de indicaţie)* [1]O. Ratele de succes acut şi cronic, ca şi complicaţiile sunt similare cu cele ale ablaţiei aritmiilor ventriculare cu origine în tractul de ejecţie.

Fibrilaţia ventriculară idiopatică. Ablaţia se bazează pe observaţia că episoadele de fibrilaţie ventriculară sunt iniţiate de ESV relativ monomorfe, cu cuplaj precoce (R/T) şi QRS relativ îngust, având originea în reţeaua Purkinje septală (VS >>VD) şi foarte rar la nivelul tractului de ejecţie al VD (torsada vârfurilor cu cuplaj scurt). Prezenţa acestor ESV în timpul procedurii este obligatorie, dar, de obicei, după un episod de fibrilaţie ventriculară sau de furtună electrică sunt suficient de frecvente. Principiul de cartografiere este mapingul de activare bazat pe precocitate, cu identificarea de potenţiale presistolice extrem de precoce în timpul ESV inductoare, procedura efectuându-se ideal (dar nu obligatoriu) asistată electroanatomic 3D. Atunci când este efectuată în centre cu experienţă, ablaţia transcateter a ESV care declanşează fibrilaţie ventriculară recurentă are indicaţie de clasa 1[1]0. Succesul procedural acut este de aproape 100%, recidiva poate însă depăşi 15%, motiv pentru care defibrilatorul cardiac implantabil (ICD) este în general indicat.

Sindromul Brugada. Chiar dacă mecanismul aritmogenezei în sindromul Brugada porneşte de la anomalia de funcţionare determinată genetic a canalelor de sodiu, un element la fel de important îl constituie dispersia de repolarizare localizată la nivelul epicardului peretelui liber al tractului de ejecţie al VD indusă de această canalopatie. Datele recente confirmă implicarea unei zone mai mult sau mai puţin extinse din epicardul peretelui liber al tractului de ejecţie al VD în geneza şi recurenţa aritmiilor, cel puţin la pacienţii care se prezintă cu tablou clinic de furtună electrică G:2 episoade recurente de TV polimorfă rapidă sincopală în 24 h), refractară la tratamentul farmacologic.

Principiul de cartografiere este maping-ul epicardic de voltaj şi activare în ritm sinusal, focalizat la nivelul peretelui liber al tractului de ejecţie al VD, pentru decelarea zonelor de voltaj anormal şi/sau conducere încetinită. Zona anormală poate fi localizată cu precizie mai mare prin administrarea de flecainidă iv.

Obiectivul ablaţiei este eliminarea substratului aritmogen, succesul procedural acut fiind definit ca non-inductibilitate completă a aritmiei. Un obiectiv secundar, util mai ales la pacienţii fără aritmii în momentul procedurii, ar putea fi eliminarea aspectului ECG de tip Brugada 1, atât cel spontan, cât şi cel provocat de administrarea de flecainidă iv. Ablaţia transcateter poate fi indicată la pacienţii cu istoric de furtună electrică sau terapii adecvate ale ICD (Clasa IIb)IO_

TERAPIA INTERVENTIONALĂ ÎN ARITMIILE VENTRICULARE PE CORDUL CU AFECTARE STRUCTURALĂ

Principii de pregătire a tratamentului intervenţional

Pregătirea preprocedurală şi estimarea riscurilor periprocedurale în ablaţia aritmiilor pe cord cu afectare structurală sunt esenţiale. Extrem de importantă este evaluarea bolii de bază, a funcţiei ventriculare şi a altor anomalii asociate (afectări valvulare semnificative concomitente, tromboze intracavitare etc.). Deşi ecocardiografia este extrem de utilă în acest demers, standardul de aur în estimarea dispoziţiei şi extensiei substratului este RM-ul cardiac, ideal de efectuat anterior de implantarea unui ICD. Deşi ischemia miocardică acută este rareori o cauză de TV recurente,

anatomia coronariană trebuie întotdeauna evaluată chiar şi pentru pacienţii cu CMP non-ischemice, pentru că pe durata procedurii (mai ales în cazul în care pacientul va sta în aritmie perioade mai lungi de timp) chiar şi leziuni coronariene nu foarte severe pot produce instabilitate hemodinamică şi creşte riscul procedural. Suplimentar, în cazurile cu abord epicardic, este recomandat să se estimeze intraprocedural raportul anatomic al coronarelor cu zonele ţintă pentru ablaţie pentru a evita aplicaţii de RF care să producă leziuni/ocluzii coronariene.

Întotdeauna trebuie identificaţi factorii precipitanţi (corectabili): efecte proaritmice ale tratamentului, dezechilibrele electrolitice (hipokalemie, hipomagnezemie), decompensarea insuficienţei cardiace, ischemia miocardică acută. În cazuri refractare la tratament, în situaţii de furtună electrică, pot fi utile sedarea sau chiar anestezia generală, cu efect de reducere a stimulării simpatice excesive sau chiar măsuri de suport hemodinamic tranzitor (ca balonul de contrapulsaţie sau chiar dispozitivele de asistare ventriculară externe).

Indicaţiile tratamentului intervenţional

Există 3 categorii mari de situaţii în care ablaţia transcateter are indicaţie clară în tratamentul aritmiilor ventriculare la pacienţii cu afectare cardiacă structurală: (•) în furtuna electrică, (•) în reducerea numărului terapiilor adecvate ale ICD şi (•) în eliminarea ESV/TVNS frecvente ce alterează suplimentar performanţa cardiacă [10].

Furtuna electrică reprezintă o situaţie de instabilitate electrică marcată, caracterizată prin multiple recurenţe de aritmii ventriculare maligne (TV sau FV) susţinute într-un interval de timp scurt (de obicei <24 h). În absenţa tratamentului intervenţional, aceste situaţii sunt asociate cu o rată foarte mare de recurenţă a furtunii electrice, de aproape 100% şi mortalitate crescută chiar şi la pacienţii cu fracţie de ejecţie a VS relativ prezervată.

Ablaţia aritmiilor ventriculare maligne frecvent recurente, asociate cu furtuna electrică, are la bază cartografierea şi ablaţia substratului. În cazul TV monomorfe incesante sau TV monomorfe încă inductibile după ablaţia de substrat, este necesară şi ablaţia ghidată de mapingul de activare.

TABELUL 2. **Indicaţiile tratamentului intervenţional în „furtuna electrică„**

Recomandări ESC 2015	Clasa	Nivel
Ablaţia transcateter de urgenţă este recomandată pacienţilor cu TV incesante sau furtună electrică pe fond de afectare cardiacă structurală cicatriceală	I	B
Ablaţia prin radiofrecvenţă transcateter într-un centru specializat de ablaţie, urmată de implantarea unui ICD trebuie luată în considerare la pacienţii cu sindroame coronariene acute cu TV, FV recurentă sau furtuni electrice în ciuda revascularizării complete şi a tratamentului medicamentos optimal.	IIa	B

O mică proporţie dintre pacienţii cu furtună electrică au episoade recurente de FV peri-infarct miocardic acut induse de ESV monomorfe cu origine în reţeaua Purkinje din zona de graniţă dintre cicatrice şi miocardul viabil, cu fenomen *RIT*. Eliminarea ESV împreună cu zona anormală de la nivelul reţelei Purkinje este eficientă, succesul procedural acut fiind de 100%, ablaţia prevenind şi recidivele aritmice pe termen mediu şi lung. O categorie aparte de pacienţi sunt cei cu furtună electrică indusă de iniţierea terapiei de resincronizare, posibil datorită localizării sondei de VS în vecinătatea unor arii de cicatrice sau fibroză, ablaţia putând elimina furtuna electrică.

Rata de succes acut în ablaţia în furtuna aritmică este de peste 90% în eliminarea aritmiei clinice, dar doar la circa 65% din pacienţi se reuşeşte eliminarea completă a oricăror aritmii inductibile şi la doar 75-80% se reuşeşte eliminarea oricărei TV monomorfe.

Pe termen lung, recurenţa furtunii electrice în cazul celor cu succes procedural acut este redusă (<10%)11, dar recurenţa aritmiilor ventriculare care necesită intervenţia ICD este de până la 50%. Rata de succes pe termen lung a ablaţiei depinde şi de posibilitatea de progresie a substratului sau de apariţia de substrat nou, ea fiind semnificativ mai mică la cei cu boală structurală cardiacă non-ischemică la care substratul aritmogen progresează (ex. cardiomiopatie aritmogenă de VD) şi la cei ischemici cu FEVS <25-30%, la care poate apărea substrat nou prin mecanismele maladaptative ale insuficienţei cardiace.

Limitarea numărului de terapii adecvate ale !CD. Deşi ICD-ul este un dispozitiv care a redus semnificativ mortalitatea generală la pacienţii cu afectare cardiacă structurală, în principal prin reducerea mortalităţii aritmice, terapiile (chiar şi cele adecvate) livrate de acesta sunt asociate cu exces de morbi-mortalitate.

Studii de profilaxie secundară demonstrează că pacienţii care beneficiază de ablaţie imediat după primul şoc adecvat au o supravieţuire şi o calitate a vieţii mult mai bună decât cei trataţi conservator, iar acest efect al ablaţiei este şi mai evident dacă procedura este efectuată în primele 30 de zile de la episodul de aritmie tratat de ICD.

TABELUL 3. **Indicaţiile tratamentului intervenţional la cazurile speciale**

KI'Tomandări ESC 2015	Clasa	[illegible]
Ablaţia transcateter este recomandată pacienţilor cu boală cardiacă ischemică şi şocuri interne recurente (ICD) datorită TV susţinute.		
Ablaţia transcateter ar trebui luată în considerare după un prim episod de TV susţinută la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi ICD.	IIa	B

ESV şi TVNS repetitive se întâlnesc frecvent în contextul bolilor cardiace structurale. Aceste aritmii pot altera evoluţia şi supravieţuirea în multe tipuri de cardiopatii structurale (ischemici, valvulari, cardiomiopatie hipertrofică sau aritmogenă, canalopatii), efectul negativ de tip tahicardiomiopatie putând-se instala şi de la încărcături ectopice de doar I0-13% ESV/24 h[11]. O categorie specială de pacienţi la care ablaţia poate fi indicată sunt purtătorii de dispozitive pentru terapie de resincronizare cardiacă, care sunt non-responderi şi care au o încărcătură ectopică de peste 5%.

Utilizarea sistemelor electro-anatomice 3D este regula. Abordul poate fi endocardic, epicardic sau mixt, în funcţie de localizarea focarului şi cardiopatia subiacentă. Strategia de maping/ablaţie este, de obicei, cartografierea de activare bazată pe precocitate. Obiectivul tratamentului este eliminarea aritmiei sau diminuarea marcată a încărcăturii aritmice (<5000 ESV/24 h). Rata de succes depăşeşte 80-85% în ciuda unor dificultăţi procedurale inerente, legate de existenţa şi severitatea fenomenelor de insuficienţă cardiacă, de dilatarea cavităţilor cardiace, de existenţa unor cicatrici multiple sau a regurgitărilor valvulare asociate, sau de prezenţa frecventă a unor dispozitive implantabile (ICD, CRT).

Particularităţi etiologice

Cardiomiopatia ischemică. Substratul aritmogen este, în majoritatea cazurilor, predominant endocardic, dar în 10-30% poate avea o componentă epicardică, fie prin extensia epicardică a cicatricei (aspect care poate fi identificat pre-procedural prin RM cardiac), fie prin apariţia de substrat de etiologie non-ischemică sau a leziunilor structurale asociate (ex. valvulopatii semnificative). Deoarece zonele aritmogene ischemice au, de obicei, grosime redusă (<5-7 mm), în contextul utilizării cateterelor de ablaţie cu RF irigate, capabile de leziuni mai profunde, abordul epicardic este rar necesar. Rata de succes procedural acut complet este mai mare decât în alte tipuri de cardiomiopatie (80-95%), recidiva fiind variabilă în funcţie de rezultatul acut şi de potenţialul de progresie a substratului (de la 10%

până la 50%/an). Mortalitatea acută şi pe termen lung este semnificativ mai mare decât în cardiomiopatiile non-ischemice12, în special datorită afectării cardiace şi comorbidităţilor frecvent mai severe.

Cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Deşi substratul este potenţial difuz, aritmiile ventriculare în acest context sunt în majoritate generate de macroreintrări din zone de cicatrici/fibroză confluente localizate septal (intramural) şi/sau postero-lateral (de obicei bazal), la care se adaugă cicatricile perivalvulare (mai ales mitrale, atunci când există şi regurgitare mitrală concomitentă semnificativă), fiind însă posibile şi TV prin reintrare ramură-în-ramură sau focale. Circuitele sunt adesea intramurale şi/sau epicardice, în cel puţin 30% din cazuri fiind necesar şi abord epicardic. Rata de succes acut complet este considerată a fi inferioară celei din ablaţia aritmiilor ventriculare ischemice, deşi tehnologiile moderne de ablaţie raportează rate de succes similare. Mortalitatea pe termen lung este însă semnificativ mai mică la aceşti pacienţi.

Cardiomiopatia aritmogenă de VD. Substratul este întotdeauna şi epicardic, boala debutând şi fiind mai extinsă epicardic. Aritmiile ventriculare sunt întotdeauna reintrante, adesea implicând ţesutul perivalvular tricuspidian şi pulmonar, exclusiv în segmentele adiacente peretelui liber al VD. Peretele VD este însă relativ subţire (3-5 mm) şi, în condiţiile ablaţiei cu catetere cu RF irigate, abordul strict endocardic ar putea fi tentant. Datele publicate demonstrează, însă, că ablaţia strict endocardică este grevată de o rată mare de eşec (peste 30%) şi de recidivă (>50%/an). Abordul combinat endo-epicardic a demonstrat rezultate net superioare, unele centre raportând 100% succes procedural acut şi o rată de recidivă <10-15%/an. În prezent, abordul epicardic este regula în toate centrele cu experienţă, excepţie făcând pacienţii cu forme foarte avansate de boală (la care epicardul a devenit o cicatrice omogenă şi substratul aritmogen s-a restrâns la cicatricile neomogene endocardice)14.

BIBLIOGRAFIE

1. Huang S., Miller J. Catheter ablation of cardiac arrhythmias. 4th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2020.
2. Glover B, Brugada P. Clinica! handbook of cardiac electrophysiology. Springer, 2016.
3. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., et al. ESC Guidelindes for the management of patients with supraventricular tahycardia. Eur Heart J 2020; 41: 655-720.
4. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., et al. HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. Europace 2018; 20:157-208.
5. Kotecha D, Breithardt G, Camm AJ. et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. Europace 2018; 20:395-407.
6. Hakalahti A., Biancari F., Nielsen J.C., Raatikainen M.J. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. Europace 2015; 17(3):370-378.
7. Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A., et al. Effect of catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. The CABANA Randomized Clinica! Trial. JAMA 2019; 321(13): 1261-1274.
8. Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med 2018; 378:417-427.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal, 37(38), pp.2893-2962.
10. Priori SG, Blomstri:im-Lundqvist C, Mazzanti A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death:. Eur Heart J. 2015;36(41):2793-2867.
11. AI-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Circulation. 2018;138(13):e272-e391.

12. Kumar S, Romero J, Mehta NK, et al. Long-term outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with and without structural heart disease. Heart Rhythm. 2016; 13(IO): 1957-1963.
13. Tilz RR, Lin T, Eckardt L, et al. Ablation Outcomes and Predictors of Mortality Following Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia: Data From the German Multicenter Ablation Registry. J Am Heart Assoc. 2018;7(6). pii: e007045.
14. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. Eur Heart J. 2015;36(46):3227-323 7.

CAPITOLUL

9

Reumatismul articular acut: (diagnostic, profilaxie primară şi secundară)

Epidemiologie 189
Etiopatogenie 189
Clinică şi explorări paraclinice 190
Criterii majore de diagnostic al RAA 191
Crterii minore ale RAA 194
Diagnosticul diferenţial 195
Tratament 195
Profilaxie primară 195
Profilaxie secundară 195
Tratamentul de fază acută 196
Prognostic 199
Bibliografie 199

Reumatismul articular acut (RAA) este un proces inflamator sistemic, imunmediat, cu apariţie la 10 zile până la 6 săptămâni [1] după un episod de faringită cu streptococ P-hemolitic de grup A. Majoritatea cazurilor apar la copii cu vârste cuprinse între 5 şi 15 ani, deşi au fost descrise cazuri la pacienţi cu vârstă până la 65 de ani în zonele geografice cu prevalenţă crescută, fie ca primo-infecţie, fie ca recurenţă[2, 3]. Sindromul clinic este caracterizat prin afectare articulară, cardiacă, neurologică sau tegumentară.

EPIDEMIOLOGIE

Conform datelor furnizate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), RAA şi sechelele sale afectează până la 12 milioane de oameni la nivel mondial, cu rate de mortalitate variind în funcţie de prevalenţă de la 0.5 la 100.000 de locuitori (Danemarca) la 8.2 la 100.000 (China), ajungând la un total ce depăşeşte 300.000 de decese anual[4].

Incidenţa variază în limite largi în funcţie de regiunea geografică, cea mai înaltă (50 de cazuri la 100.000 locuitori) regăsindu-se la comunităţi izolate din insulele Pacificului, Noua Zeelandă şi Australia[5], în Africa sub-sahariană şi subcontinentul indian[6] - în creştere în ultimii ani spre deosebire de evoluţia globală.

Circa 3-6% [1] dintre indivizi sunt susceptibili la RAA; cu toate acestea, studii epidemiologice privind agregarea familială şi pe gemeni monovitelini caracterizează susceptibilitatea pentru RAA ca fiind ereditară. Acest aspect pare a fi legat de o serie de anomalii la nivelul complexului de histocompatibilitate (HLA II), ale genelor din structura TGF-P 1 şi ale imunoglobulinelor. În plus, alloantigenul D8-17 de pe suprafaţa limfocitelor B pare să fie mai intens exprimat la pacienţii cu istoric de RAA, spre deosebire de rudele de grad I ale acestora, neafectate de boală[6].

ETIOPATOGENIE

În funcţie de antigenele de suprafaţă, streptococii P-hemolitici se împart în grupuri sero-

logice diferite, iar tulpinile din grupul A sunt incriminate cel mai frecvent în cazurile de faringită ce pot determina ulterior RAA. În literatură, există cazuri raportate ce stabilesc o legătură etiologică între infecţia cu streptococi de grup C şi G şi apariţia RAA[4]; aceste grupuri fiind considerate rar implicate în patologia umană, se consideră că ar fi devenit patogene prin transfer de material genetic după expunerea la streptococi de grup A[5].

De-a lungul timpului, prin izolarea tulpinilor implicate în epidemii de RAA, s-a considerat că anumite subtipuri ale grupului A (tipurile 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 şi 29)6 sunt mai frecvent asociate cu activarea răspunsului imun ce determină reumatismul articular acut [4, 6]. Recent, studiile au dezvăluit legătura dintre potenţialul unei tulpini de a genera faringită şi abilitatea de a provoca RAA - absenţa unor tulpini „reumatogene" explică riscul mare de recurenţă a RAA la un nou episod de faringită streptococică cu o tulpină diferită (apare imunitate dobândită pentru tulpinile care au provocat răspuns imun, cu persistenţă pe toată durata vieţii individului[6]). Prin comparaţie, în cazul glomerulonefritei poststreptococice recurenţele sunt deosebit de rare, fiind descrise tulpini „nefritogene". În plus, există puţine dovezi care să susţină implicarea unor toxine streptococice în apariţia RAA[7].

Reumatismul articular acut şi boala cardiacă postreumatismală sunt eminamente patologii asociate cu un status socio-economic precar, iar factorii de risc includ igiena deficitară, aglomeraţia, pauperitatea şi malnutriţia[6, 8]. Dacă prevalenţa globală a acestora era foarte înaltă la începutul secolului XX, aceasta a început să scadă odată cu industrializarea şi ameliorarea condiţiilor de viaţă şi muncă. În plus, apariţia antibioticelor şi uzul lor pe scară largă a dus la scăderea ratei de transmitere a infecţiilor cu streptococ -hemolitic de grup A[4]. Regiunile cu prevalenţă înaltă sunt considerate ca fiind hiperendemice (cazurile apar pe tot parcursul anului), spre deosebire de ţările dezvoltate, unde ocazional apar epidemii de faringită streptococică şi RAA[9].

Prezenţa streptococului -hemolitic de grup A la nivelul căilor respiratorii superioare nu este echivalentă cu prezenţa infecţiei, ci poate releva doar statutul de purtător. Copiii de vârstă şcolară prezintă deseori titru crescut al ASLO datorită faringitelor streptococice frecvente în colectivitate, însă fără semnificaţie în absenţa modificărilor în dinamică[6].

Se consideră că afectarea cardiacă, articulară şi neurologică din cadrul RAA apar ca urmare a unei reacţii încrucişate a anticorpilor cu structuri miocardice, sinoviale şi, respectiv, de la nivelul ganglionilor bazali. Reactivitatea încrucişată pare a fi datorată existenţei unor epitopi comuni în structura proteinei M streptococice şi a miozinei, troponinei, keratinei, actinei, lamininei şi vimentinei umane[4, 6]. Mai mult, în cardita reumatismală, anticorpii monoclonali activaţi duc la infiltrarea endocardului valvular cu limfocitele T CD4+ cu memorie, cu generarea de citokine şi activare macrofagică subsecventă. Prin urmare, afectarea cardiacă din RAA este o combinaţie de răspunsuri imune mediate celular şi umoral[1, 4, 8].

CLINICĂ ŞI EXPLORĂRI PARACLINICE

Nu există până în prezent un semn clinic sau o analiză de laborator care să pună cu certitudine diagnosticul de RAA. Criteriile Jones de diagnostic al reumatismului articular acut au fost publicate iniţial în 1944, fiind reevaluate periodic de American Heart Association (AHA) sau OMS[4, 5]. Pentru diagnosticul RAA este necesară întrunirea a *2 criterii majore* (cardită reumatismală, artrită, coree Sydenham, noduli subcutanaţi, eritem marginat - fiind manifestările cu cea mai înaltă specificitate) sau *1 criteriu major şi 2 minore* (febră, artralgii, inflamaţie sistemică, tulburări de ritm sau conducere - cu caracter nespecific) în conjuncţie cu *dovada infecţiei cu streptococ β-hemolitic de grup A în ultimele 45 de zile* (ASLO crescut sau în creştere, cultură pozi-

vă din exudat faringian, test antigenic rapid pozitiv, scarlatină). În 2015, AHA a inclus criterii de diagnostic *ecocardiografic* şi a stratificat pe zone geografice relevanţa criteriilor preexistente în funcţie de prevalenţa RAA[6].

În vederea stabilirii diagnosticului de RAA (cu excepţia coreei şi a carditei indolente), chiar în prezenţa criteriilor majore şi minore, este necesară dovada infecţiei anterioare cu streptococ B-hemolitic grup A. Deseori, *culturile din exudatul faringian* şi *testele antigenice rapide* sunt negative la momentul diagnosticării RAA, însă *anticorpii anti-streptolizină O şi anti-DNază B* se menţin în ser[1]. Titrul ASLO creşte după prima săptămână de infecţie, având un vârf între 3 şi 6 săptămâni, în vreme ce titrul anti-DNază B creşte după primele 1-2 săptămâni şi atinge un vârf de concentraţie plasmatică după 6-8 săptămâni. Diagnosticul de infecţie recentă se pune prin dinamica anticorpilor: o creştere sau scădere de 4 ori a titrului[5]. Reevaluarea anticorpilor este necesară după 10-14 zile în cazul în care prima determinare este negativă[6].

CRITERIILE MAJORE DE DIAGNOSTIC AL RAA

Afectarea cardiacă

Aproximativ 50-60% dintre pacienţii cu RAA prezintă şi manifestări cardiace decelabile clinic, dintre care cele mai frecvente sunt regurgitările valvulare - mitrală şi aortică, determinate de inflamatia endocardului valvular[5]- însă au fost des rise şi cazuri de pericardită sau miocardită asociate infecţiei cu streptococ B-hemolitic de grup A. Deşi rare, există şi cazuri raportate de afectare a cordului drept. Spectrul de severitate al valvulopatiilor este deosebit de larg, de la afectarea subclinică (fără sufluri valvulare decelabile clinic)

TABELUL I. **Criteriile Jones de diagnostic ale RAA revizuite AHA 20159.**

Primul episod de RAA		
2 criterii majore	1 criteriu major + 2 criterii minore	
Recurenţă RAA		
2 criterii majore	1 criteriu major + 2 criterii minore	3 criterii minore
	[illegible] risc scăzut	**Populaţie aflată la risc moderat sau înalt**
Criterii majore	Poliartrită	Monoartrită sau poliartrită Poliartralgii
	Cardită clinică/subclinică	
	Coree	
	Eritem marginat	
	Noduli subcutanaţi	
Criterii minore	Poliartralgii	Monoartralgie
	Febră (2:38.5° C)	Febră (2:38° C)
	VSH 2:60 mm/oră şi/sau PCR 23 mg/dl	VSH 2:30 mm/oră şi/sau PCR 23 mg/dl
	PR prelungit (după corelarea cu vârsta şi genul şi numai dacă unul dintre criteriile majore îndeplinite nu este cardita)	
Plus dovada infecţiei anterioare cu Streptococ 13-hemolitic grup A (culturi din exudatul faringian, teste rapide pozitive, ASLO crescut).		

apărută odată cu introducerea noilor criterii de diagnostic ecocardiografic, până la afectare severă cu evoluţie către insuficienţă cardiacă. Afectarea cea mai frecventă este la nivelul valvei mitrale, urmată de valva aortică.

Examinarea microscopică relevă corpi Aschoff - conglomerate de limfocite (preponderent limfocite T), plasmocite şi celule Anitschkow - caracteristici carditei streptococice. Celulele Anitschkow, patognomonice pentru RAA, sunt macrofage activate, cu citoplasmă abundentă şi un nucleu central rotund-ovalar cu cromatină dispusă sub forma unor panglici ondulate (cu aspect de „ochi de bufniţă" sau „omidă").

Infiltratul inflamator şi corpii Aschoff se regăsesc în toate structurile cordului (pancardită); inflamaţia endocardului şi a valvelor cordului stâng duce la formarea unor arii de necroză fibrinoidă la nivelul cuspelor şi cordajelor tendinoase. Suprapus acestora, de-a lungul zonelor de coaptare apar vegetaţii de 1-2 mm, roz-cenuşii, aderente, formate din ţesut necrotic, numite veruci. Leziunile subendocardice provocate de jeturile de regurgitare pot genera zone de îngroşare neuniformă numite plăci MacCallum, cu precădere la nivelul atriului stâng. Corpii Aschoff sunt rareori identificaţi la necropsie sau în preparatele anatomice rezecate de la pacienţii cu boală cardiacă postreumatismală, având în vedere perioada foarte lungă de timp între inflamaţia acută şi apariţia sechelelor[1].

Modificările clinice asociate RAA includ frecătura pericardică, zgomotele cardiace asurzite, tahicardia şi aritmiile. Miocardita streptococică poate duce la cardiomiopatie dilatativă cu regurgitare mitrală importantă prin lărgirea inelului mitral şi, într-un final, la insuficienţă cardiacă, cu semnele asociate acesteia. Ulterior, în timp, la pacienţii cu afectare cardiacă postreumatismală, apar o serie de sufluri valvulare (suflu de regurgitare mitrală/aortică, suflu Carey Coombs - suflu scurt, mezodiastolic, decelabil la apex, determinat de îngroşarea valvei mitrale în RAA şi care se remite cu ameliorarea valvulitei), semne ale insuficienţei cardiace, hipertrofiei ventriculare sau cardiomiopatiei dilatative, precum şi aritmii (cea mai frecventă fiind fibrilaţia atrială pe fondul afectării mitrale), evenimente tromboembolice şi risc crescut de endocardită infecţioasă [1].

În boala cardiacă postreumatismală, valva mitrală este aproape întotdeauna interesată (în 65-70% dintre cazuri fiind unica valvă afectată), modificările caracteristice fiind îngroşarea foiţelor valvulare, fuziunea comisurală şi îngroşarea cu fuziunea cordajelor tendinoase. În cazul valvei aortice, punţile fibroase comisurale şi zonele de calcificare crează stenoze cu aspect de „gură de peşte" sau „butonieră".

TABELUL 2. **Recomandările AHA privind evaluarea ecocardiografică a pacienţilor cu suspiciune de RAA9**

Recomandări	Clasă	Nivel de evidenţă
Ecocardiografia şi evaluarea Doppler ar trebui utilizate la toţi pacienţii suspecţi sau cu diagnostic confirmat de RAA	I	B
Se recomandă evaluarea ecocardiografică seriată la orice pacient suspect sau diagnosticat cu RAA chiar în absenţa carditei streptococice documentate	Ila	C
Ecocardiografia/evaluarea Doppler ar trebui realizată pentru a evalua prezenţa carditei streptococice, cu precădere la pacienţii aparţinând unei populaţii cu risc moderat sau înalt sau cu suspiciune înaltă de RAA	I	B
Ecocardiografia/evaluarea Doppler care nu sugerează cardită reumatismală exclud diagnosticul la pacienţii cu un suflu valvular considerat până la acel moment ca fiind datorat RAA	I	**B**

Cardita reumatismală poate evolua pe perioade lungi, de săptămâni până la luni, astfel încât este deosebit de importantă evaluarea ecocardiografică seriată (Tabelele 2, 3, 4). Se

recomandă reevaluare la 2-4 săptămâni dacă prima evaluare relevă un cord indemn şI suspiciunea de RAA este mare[5].

TABELUL 3. **Modificări morfologice valvulare evidenţiate prin ecocardiografie incluse în diagnosticul de cardită reumatismală conform recomandărilor AHA 20159**

	Reumatism articular acut	Boală cardiacă postreumatismală
Valva mitrală	• Ruptura cordajelor cu flail de valvă mitrală şi regurgitare severă • Prolaps al foiţei anterioare (rareori posterioare) a valvei mitrale • Dilatarea inelului valvular • Alungirea cordajelor tendinoase • Formaţiuni nodulare la nivelul marginilor foiţelor valvulare	• Îngroşare şi fuziune a cordajelor tendinoase • Calcificare valvulară • Îngroşare focală sau neregulată a foiţelor valvulare • Mişcare restricţionată a foiţelor valvulare
Valva aortică	• Dilatarea inelului valvular • Alungirea cordajelor tendinoase • Formaţiuni nodulare la nivelul marginilor foiţelor valvulare	• Defect de coaptare valvulară • Prolaps al foiţelor valvulare • Îngroşare focală sau neregulată a foiţelor valvulare • Mişcare restricţionată a foiţelor valvulare

TABELUL 4. **Modificări valvulare evidenţiate prin ecocardiografie Doppler incluse în diagnosticul de cardită reumatismală conform recomandărilor AHA 20159**

Criterii (toate cele 4 necesare pentru diagnostic)	Regurgitare mitrală	Regurgitare aortică
Evidenţiabilă în cel puţin 2 incidenţe	.;	.;
Lungimea jetului în cel puţin una dintre incidenţe	=2 cm	=1 cm
Viteza maximă a jetului regurgitant >3 m/s	.;	.;
Jet în cel puţin una dintre incidenţe	holosistolic	holodiastolic

Afectarea articulară

Afectarea articulară din cadrul RAA este una dintre cele mai frecvente manifestări, regăsindu-se la 60-75%6 dintre pacienţi. Poliartrita asimetrică şi migratorie caracterizată prin durere, edem, impotenţă funcţională şi creşterea temperaturii locale cu apariţie la nivelul articulaţiilor mari (genunchi, glezne), este unul dintre criteriile majore de diagnostic. Caracterul migrator este dat de modificarea articulaţiei interesate în decursul a câteva ore[6] şi deplasarea caudocranială8_ Puncţia articulară relevă un lichid sinovial cu numeroase leucocite[7].

Artrita din cadrul RAA este deosebit de responsivă la administrarea de AINS - persistenţa modificărilor articulare mai mult de 1-2 zile după iniţierea tratamentului diminuează substanţial probabilitatea diagnostică. În plus, artralgia asociată RAA este deosebit de dureroasă şi, datorită consumului pe scară largă de AINS (antiinflamatorii non-steroidiene), semnele inflamatorii locale pot fi greu de evidenţiat. În acest sens, până la stabilirea cu certitudine a diagnosticului, se recomandă administrarea de paracetamol[5] sau codeină[6].

În populaţiile cu o incidenţă mare a RAA, pentru a creşte sensibilitatea diagnostică, afectarea monoarticulară, în particular a articulaţiei şoldului, a fost inclusă pe lista criteriilor majore[5], în special datorită ultilizării pe scară largă a AINS7 (Tabelul 5).

TABELUL 5. **Recomandările AHA cu privire la considerarea afectării articulare în vederea stabilirii diagnosticului de RAA[9]**

Recomandări	Clasă	Nivel de evidenţă
Monoartrita ar trebui luată în considerare ca manifestare a RAA numai în populaţiile aflate la risc moderat sau înalt	I	C
Includerea poliartralgiei (fără manifestări artritice) printre criteriile majore se poate aplica numai în populaţiile aflate la risc moderat sau înalt, sau după excluderea altor etiologii (artralgii virale, autoimune, artropatii reactive)	IIb	C

Afectarea neurologică

Coreea Sydenham (dansul Sf Vitus) este o formă de *encefalită acută* şi presupune apariţia unor mişcări involuntare, bruşte, la nivelul membrelor sau al feţei IO (imprimând o mişcare particulară mai ales la nivelul limbii[6]). RAA este cea mai frecventă etiologie a coreei în populaţia pediatrică la nivel mondial - afectează până la 15% dintre pacienţii cu RAA, cu predominanţa sexului feminin şi a adolescenţilor7. Apariţia semnelor neurologice este tardivă, de până la 6 luni după episodul de faringită streptococică, astfel încât este puţin probabilă persistenţa altor semne sugestive pentru infecţia cu streptococ P-hemolitic de grup A.

Coreea poate avea o evoluţie fluctuantă, cu durată de câţiva ani, cu afectarea posibilităţii pacienţilor de a scrie, a se alimenta sau a menţine echilibrul în timpul mersului[5]. Mişcările involuntare se accentuează la stres emoţional şi se remit parţial pe parcursul somnului. În vreme ce la o parte dintre pacienţi evoluţia este autolimitată, cu rezoluţia spontană a simptomelor după 3-18 luni[7], până la 20% rămân cu sechele neuropsihiatrice - tulburări de comportament, irascibilitate, deficit de atenţie şi al capacităţii de învăţare.

Afectarea tegumentară

Este mai rară decât celelalte forme de manifestare a RAA, apărând în doar 5% dintre cazuri şi se caracterizează prin prezenţa nodulilor subcutanaţi şi a eritemului marginat.

Nodulii subcutanaţi reprezintă agregate de colagen de la nivelul oaselor şi tendoanelor[6], cu formarea unor structuri nodulare cu dimensiuni până la 2 cm, consistenţă crescută, indolore şi mobile, la nivelul feţelor de extensie a articulaţiilor mari (cot, articulaţia pumnului, genunchi, glezne) şi uneori la nivelul tendonului Ahilean şi al coloanei vertebrale. Nodulii subcutanaţi apar precoce, în primele câteva săptămâni ale infecţiei şi se menţin pe o durată de până la 2 săptămâni. În plus, apar frecvent în asociere cu cardita reumatismală[5].

Eritemul marginat este o leziune iniţial maculo-papulară, ulterior serpinginoasă, cu burelet marginal şi centru clar ce apare la nivelul toracelui şi se extinde la membrele superioare şi inferioare. Nu afectează niciodată tegumentul feţei şi este mai evident după expunerea la temperaturi crescute[6]. Erupţia este indoloră şi nepruriginoasă, dispare la presiune şi evoluează pe parcursul a câteva săptămâni. La pacienţii cu ten de culoare închisă este mai dificil de identificat[5].

CRITERII MINORE ALE RAA

Artralgia - presupune strict prezenţa durerilor articulare, în absenţa semnelor inflamatorii locale şi nu poate fi unul dintre criteriile minore de diagnostic la pacientul care îndeplineşte criteriul major de afectare articulară[6]. Similar artritei din RAA, artralgia poate avea caracter migrator[7] şi răspunde prompt la administrarea de salicilaţi şi AINS.

Intervalul PR prelungit - în absenţa carditei streptococice, blocul atrio-ventricular (BAV) de grad I poate fi inclus în criteriile minore de diagnostic al RAA. Intervalul PR trebuie corelat cu vârsta şi genul pacientului: pacienţii cu vârstă <12 ani au durată normală a intervalului PR de 160 ms, iar cei 12 ani au o valoare normală de 180 ms[5]. Totuşi, deşi numai intervalul PR prelungit este inclus la ora actuală în criteriile de diagnostic al RAA, în literatură se descriu şi cazuri de BAV grad II, BAV complet, blocuri de ramură[8], precum şi apariţia undelor T negative. În ceea ce priveşte tulburările de ritm, o aritmie caracteristică RAA, deşi mai puţin frecventă, este ritmul joncţional accelerat cu sau fără disociaţie atrioventriculară, dar apar uneori şi aritmie extrasistolică şi tahicardie ventriculară9, 11, 12. Pacienţii cu tulburări de ritm sau conducere necesită reevaluare electrocardiografică după 2 săptămâni şi, ulterior, după 2 luni de la momentul decelării anomaliei electrice.

Febra - clasic, RAA se corela cu febră înaltă (>39° C); studiile recente demonstrează o sensibilitate diagnostică mai mare la valori de temperatură peste 38° C în regiunile cu

prevalenţă înaltă. Mai mult, febra din RAA este deosebit de responsivă la administrarea de AINS, motiv pentru care poate fi cupată de administrarea acestora. Cu cât episoadele febrile sunt mai lungi sau cu amplitudine mai mare, cu atât s-a remarcat un răspuns imun mai accentuat, deseori cu afectare articulară şi cardiacă extensivă[5].

Reactanţii de fază acută - inflamaţia sistemică se regăseşte şi în apariţia leucocitozei[6, 7] şi creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) şi proteinei C reactive. Se consideră criteriu minor de diagnostic valorile VSH 2:60 mm/h la populaţiile cu risc scăzut, respectiv 2:30 mm/h la cele cu risc moderat sau crescut şi valorile proteinei C reactive 2:3 mg/dl indiferent de tipul populaţiei analizate. Valorile reactanţilor de fază acută se menţin crescute o perioadă lungă de timp (săptămâni-luni), chiar şi după dispariţia modificărilor clinice-proteina C reactivă (PCR) având o dinamică mai rapidă decât cea a VSH[4]. Absenţa sindromului inflamator (cu excepţia cazurilor de coree ca unică manifestare a RAA) scade substanţial probabilitatea diagnostică[4].

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Cardita reumatismală pretează la diagnostic diferenţial cu patologia cardiacă congenitală, endocardita infecţioasă, miocardita virală, alte cauze de pericardită şi suflul inocent - diferenţierea între acestea se face prin modificările ecocardiografice, prezenţa emboliilor periferice, dinamica enzimelor de citoliză miocardică şi prezenţa modificărilor ECG tipice[4-6].

Afectarea articulară din RAA necesită diferenţierea de artrita septică, cea reactivă (în infecţia cu VHB, rubeolă, parvovirus, CMV, virus Epstein-Barr, micoplasmă, boala Lyme), artrită juvenilă idiopatică şi alte colagenoze, precum lupus eritematos sistemic, sarcoidoză, artrită psoriazică şi vasculite, anemie falciformă, leucemie şi gută. Completarea investigaţiilor presupune determinarea acidului uric, a electroforezei de hemoglobină, a frotiului de sânge periferic, efectuarea puncţiei articulare şi eventual a unor determinări imunologice specifice, cum ar fi factorul reumatoid, anticorpii antinucleari, antiADN dublu catenar şi antiCCP[5].

Artrita reactivă post-streptococică se diferenţiază de reumatismul articular acut prin afectarea predominantă a articulaţiilor mici, cu dispoziţie simetrică, cu o latenţă scurtă între apariţia faringitei şi debutul manifestărilor articulare (sub o săptămână), asocierea ocazională cu streptococi 13-hemolitici non-grup A, răspuns mai puţin prompt la salicilaţi şi absenţa altor manifestări caracteristice RAA[7].

Afectarea neurologică este similară în boala Wilson, boala Huntington, tumorile cerebrale şi dezechilibre metabolice eventual secundare administrării de droguri, motiv pentru care este utilă evaluarea imagistică, determinarea cupremiei, examenul toxicologic şi eventual testarea genetică în cazuri selecţionate[5].

PANDAS ("Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection") - afecţiunile pediatrice de natură neuropsihiatrică asociate infecţiei streptococice - este un termen care acoperă bolile caracterizate prin prezenţa ticurilor şi a simptomelor de tip obsesiv-compulsiv asociate infecţiilor cu streptococ 13-hemolitic de grup A. Pacienţii încadraţi în această grupă nu sunt la risc pentru dezvoltarea afectării cardiace, spre deosebire de cei cu coree Sydenham[7].

TRATAMENT

PROFILAXIA PRIMARĂ ŞI SECUNDARĂ

În condiţiile scăderii prevalenţei reumatismului articular acut în populaţie, rămân grupuri populaţionale la care riscul de îmbolnăvire este încă mare, din diferite motive: purtători nazali sau faringieni de streptococ beta-hemolitic de grup A (focare familiale, colectivităţi de copii preşcolari şi şcolari mici), scăderea imunităţii, susceptibilitatea individuală

etc. Aceste grupuri sunt denumite grupuri de risc (Tabelul 6). Stratificarea riscului pentru RAA, respectiv pentru cardiopatia reumatismală cronică ghi-dează şi prioritizează componentele programelor de intervenţie profilactică sau curativă în RAA9.

TABELUL 6 **Recomandări AHA: stabilirea riscului pentru RAA/Cardiopatie reumatismală cronică**

Recomandări	Clasa*	Nivel**
Indivizii ce provin din subgrupuri/ populaţii cu rate scăzute de RAA şi cardită reumatismală cronică sunt la risc scăzut	Ila	C
Riscul scăzut este definit de o incidenţă RAA <2/100.000 copii (5-14 ani) sau, la orice vârstă de o prevalenţă a carditei reumatismale cronice :Sl/1.000 locuitori/an.	Ila	C
Copiii cu diagnostic incert, care trăiesc în zone geografice cu risc scăzut trebuie consideraţi la risc mediu/înalt dacă provin din populaţii cu risc pentru RAA	I	A

* Clasa de recomandare; ** Nivel de evidenţă

Profilaxia primordială recunoaşte totalitatea măsurilor socio-economice şi de mediu care ţintesc prevenirea infecţiei streptococice: ameliorarea nivelului de trai, lărgirea accesului la serviciile medicale, educaţia sanitară a populaţiei etc. Programul mondial al OMS încurajează colaborarea internaţională şi mobilizarea resurselor pentru a limita expunerea la streptococul de grup A şi pentru a reuşi o profilaxie eficace pe căi bilaterale, regionale şi multilaterale 13.

Profilaxia primară a RAA se adresează tratamentului prompt şi corect al anginei cu streptococ grup A. Ea presupune parcurgerea a 3 etape:

a. Recunoaşterea anginei streptococice;

b. Reducerea colonizării cu streptococ betahemolitic grup A: respectarea normelor de igienă în colectivităţi, dezinfectarea obiectelor copiilor etc;

c. Tratamentul antibiotic.

Cum o treime din cazurile de RAA survin după o infecţie streptococică oligo-/asimptomatică, iniţierea tratamentului chiar la 9 zile de la debutul anginei a împiedicat episodul primar de RAA [14]. Sunt însă state europene - Anglia, Belgia, Regatul Ţărilor de Jos - care au renunţat la administrarea sistematică a antibioticului în tratamentul faringitei cu streptococ grup A la pacienţii fără antecedente de RAA [15]. Aceste divergenţe reflectă un mod de abordare bazat pe evidenţa epidemiologică: scăderea în ultimele 5 decenii a incidenţei RAA, o boală secundară infecţiei cu streptococ betahemolitic, devenită aparent rară, dar care are un înalt potenţial de morbiditate şi mortalitate prin consecinţele sale cardio-vasculare.

Recomandările actuale cu privire la regimul antibiotic acceptat în profilaxia primară a RAA sunt sintetizate în Tabelul 7.

TRATAMENTUL DE FAZĂ ACUTĂ

Tratamentul curativ al RAA cuprinde 2 secvenţe:

a. *Tratamentul antistreptococic:*

Penicilina G benzatin im. o unică doză 600.000 Ul sau 1.200.000 Ul. În egală măsură este acceptată şi varianta cu Penicilina V potasică timp de 1O zile (Tabelul 7). În caz de alergie la Penicilină opţiunea va fi pentru Eritromicină, Clindamicină, Claritromicină sau Azitromicină [16-19].

b. *Reducerea simptomelor* [18]:

• Artrita: Aspirină 50 - 60 mg/kg/zi, divizată în 4 prize orale, cu posibilitatea creşterii dozei până la 125 mg/kg/zi. Titrarea dozei optime se va realiza crescător până la obţinerea eficacităţii clinice. Odată cu reducerea simptomelor se va reveni la doza de 60 - 70 mg/kg/zi timp de 6 săptămâni.

Notă: Se contraindică administrarea Aspirinei la copiii cu poliartrită febrilă, datorită riscului de sindrom Reye (encefalopatie acută cu tulburări de conştienţă, lichid cefalorahidian normal şi hepatită acută confirmată biologic).

TABELUL 7. **Profilaxia primară a RAA-** (modificat după16-19)

Antibiotic	Doză	Durată	Clasă*	Nivel**
PENICILINA				
Penicilina G benzatin	600.000 Ul (copil g 7 kg) 1.200.000 Ul (copil >27 kg)	1 doză (im.)	I	B
Penicilina V potasică	250 mg de 2-3 ori/zi (copil 27 kg) 500 mg de 2-3 ori/zi (copil >27 kg) 500 mg de 2 ori/zi (adult)	10 zile (oral)	I	B
Amoxicilina	50 mg/kg/zi priză unică (maxim 1g/zi)	IO zile (oral)	I	B
ALERGIE la Penicilină				
Eritromicina	20 mg/kg/zi (copil) divizat in 2 prize 800 mg/zi (adult) divizat in 2 prize	10 zile (oral)	Ila	B
Clindamicina	20 mg/kg/zi divizat in 3 prize (maxim 1,8g/zi)	1O zile		
Claritromicina	15 mg/kg/zi divizat in 2 prize (maxim 500 mg/zi)	1O zile		
Azitromicina	12 mg/kg/zi priză unică (maxim 500 mg)	5 zile		

*Clasa de recomandare; **Nivel de evidenţă

In aceste cazuri se pot recomanda alte antiinflamatorii nesteroidiene: Naproxen 10-20 mg/kg/zi, divizat în 2 prize sau Ibuprofen 30 mg/kg/zi divizat în 2 prize[18].

• Coreea: Carbamazepină 7-20 mg/kg/zi sau Acid Valproic 15-20 mg/kg/zi timp de 2 - 4 săptămâni

• Cardita cu tulburare de ritm: corticoterapie cu Prednison 1-2 mg/kg/zi, maxim 80 mg/zi timp de 7 zile. Apoi doza se va reduce progresiv, cu 25%/săptămână

• Fibrilaţia atrială: Anticoagulant (titrarea dozei!) şi Digoxin: la copil, in doza iniţială de 15 mcg/kg apoi 5 mcg/kg după 6 ore; la adult, doza = 125 - 250 mcg/zi. Se va determina Digoxinemia! !!

• Insuficienţa cardiacă: diuretic şi IECA

Furosemid doza maximă = 6 mg/kg/zi la copil, respectiv 500 mg/zi la adult. Spironolactona doza = 1- 3 mg/kg/zi la copil, respectiv 100 - 200 mg/zi la adult.

Pe toată perioada acută repausul la pat este obligatoriu.

După depăşirea fazei acute se recomandă administrarea primei doze de Penicilină G benzatin şi respectarea duratei de profilaxie secundară (Tabelul 7, Tabelul 8).

Notă: Benzyl Penicilina (im, iv) şi Procain Penicilina (im) nu sunt admise în profilaxia secundară a RAA/Cardiopatiei reumatismale cronice. În cazul adultului anticoagulat (proteză valvulară, fibrilaţie atrială) se acceptă prescrierea de Penicilină V potasică 2 x 250 mg/zi [18]. Aceşti subiecţi rămân inclusi pe termen lung

în program periodic de profilaxie secundară: igienă buco - dentară eficace, control stomatologic periodic, control cardiologic periodic, complianţă la tratament, cunoaşterea riscului asociat unei cardiopatii reumatismale viitoare.

Profilaxia secundară este termenul recomandat de World Heart Federation pentru a defini administrarea regulată de antibiotic cu scopul de a evita recurenţa infecţiei cu streptococ grup A şi dezvoltarea RAA. Această profilaxie urmează tratamentului de eradicare a streptococului grup A şi împiedică infecţiile subclinice cu streptococ grup A responsabile de posibila evoluţie spre cardiopatie reumatismală cronică.

Recomandările actuale includ în programul de profilaxie secundară următoarele categorii [13]:

• RAA confirmat după criteriile Jones actualizate;

• Cardiopatia reumatismală cronică cu confirmare ecocardiografică;

• RAA sau cardita neconfirmată, pentru care există manifestări ce implică o importantă suspiciune.

În zonele endemice se recomandă instituirea tratamentului antibiotic de eradicare a infecţei (reduce riscul transmisiei!) tuturor contacţilor care au culturi pozitive pentru streptococul beta - hemolitic în exudatul farigian[22].

Cea mai eficientă profilaxie antistreptococică se asigură cu benzatin Penicilina G injectată lent im o data/lună. Regimul antibiotic recomandat în ghidurile actuale de profilaxie este sintetizat în Tabelul 3[14, 18, 21-23].

Profilaxia cu Penicilină nu este teratogenă. Se recomandă ca gravidele să continue profilaxia cu Eritromicină, pe toată durata sarcinii.

Pacienţii aflaţi în program de profilaxie secundară antistreptococică, dacă fac o faringită acută streptococică au indicaţia de tratament cu Clindamicină [18].

Un aspect controversat rămâne stabilirea duratei optime a profilaxiei secundare. Este cunoscut şi dovedit că riscul recidivei RAA se corelează cu vârsta pacientului, cu durata scursă de la ultimul episod de RAA şi cu gradul de severitate al atingerii valvulare [14, 23]. În Tabelul 9 sunt sintetizate recomandările actuale privind stabilirea duratei perioadei de profilaxie secundară.

TABELUL 8. **Recomandări privind tratamentul antibiotic in profilaxia secundară a RAA[4],** [18, 21-23]

Recomandări	Clasa*	Nivel**
Penicilină Penicilina G benzatin (im) 600.000 Ul im la 3-4 săptămâni (copil 27 kg) sau 1.200.000 Ul im la 3-4 săptămâni (copil >27 kg, adult) Penicilina V potasică (oral) 2 x 250 mg/zi indiferent de greutate	I I	A **B**
Alergie la Penicilină Macrolid: Eritromicină oral 2 x 250 mg/zi sau Azitromicină	I	C

Strategia profilaxiei secundare cuprinde alături de profilaxia antistreptococică şi alte componente:

• Evaluare clinică şi ecocardiografică, periodic, pentru depistarea complicaţiilor

• Diagnostic precoce si acurat al reinfecţiei streptococice

• Indicaţii corecte de tratament medical/ chirurgical pentru a reduce rata evenimentelor cardiovasculare fatale/nonfatale

• Măsuri de educaţie sanitară: mai ales a copilului şi adolescentului (riscul de plagă infectată, înţelegerea şi acceptarea măsurilor de profilaxie secundară a RAA) dar şi în familie şi la nivelul comunităţii

• Complianţa la tratament (medicamentos/ chirurgical)

• Profilaxia endocarditei infecţioase

• Vaccinare antigripală (anual).

Finalizarea etapei de profilaxie secundară se va concretiza în reevaluarea individuală medicală, inclusiv ecocardiografică şi în aprecierea beneficiului: scăderea incidenţei cazurilor de recidivă reumatică, reducerea severităţii determinării cardiace şi prevenirea decesului prin cardiopatie reumatismală cronică severă.

TABELUL 9. **Recomandările pentru a stabili durata profilaxiei secundare**

DIAGNOSTIC	DURATA DE LA ULTIMUL EPISOD RAA
Recomandări Federaţia Mondială a Inimii[20]	
• RAA fără cardită	Minim 5 ani sau până la vârsta de 18 ani (considerând cea mai lungă perioadă)
• Cardiopatie reumatismală cronică uşoară/medie sau cardită vindecată	Minim 10 ani sau până la vârsta de 25 ani (considerând cea mai lungă perioadă)
• Cardiopatie reumatismală cronică severă sau după chirurgia cardiacă pentru valvulopatie	Medicaţie pe viaţă
Recomandări AHA* [14]	
• RAA fără cardită	5 ani sau până la vârsta de 21 ani
• RAA cu cardită, fără valvulopatie reziduală**	10 ani sau până la vârsta de 21 ani
• RAA cu cardită şi cu valvulopatie reziduală**	10 ani sau până la vârsta de 40 ani

*Clasă de recomandare I; Nivel de evidenţă C
**Evidenţă clinică sau ecocardiografică

Profilaxia terţiară reuneşte procedurile care vizează reducerea simptomelor cardiopatiei reumatismale cronice, limitarea complicaţiilor şi evitarea decesului prematur.

În concluzie, profilaxia primordială si cea primară a RAA se adresează reducerii incidenţei RAA, acţionând asupra condiţiilor socio-economice şi favorizând tratamentul corect al anginei cu streptococ grup A. Profilaxia secundară şi terţiară evită recidivele de RAA, limitându-i consecinţele care rămân potenţial grave.

PROGNOSTIC

În RAA prognosticul se va aprecia în funcţie de situaţia clinică existentă. La primul episod de RAA prognosticul este bun dacă la 2 - 4 săptămâni dispar semnele inflamatorii (articulare, pericardice, miocardice) şi febra. În condiţii de tratament corect se poate spera la o regresie fără sechele. Persistenţa sub tratament a semnelor inflamatorii (proteina C reactivă, VSH) orientează spre o cardită încă activă şi apariţia disfuncţei sistolice a ventriculului stâng şi/sau a fibrilaţiei atriale devin factori de prognostic sever. Se apreciază că în 15 - 20% dintre cazurile cu RAA apare cardita subclinică; 30 - 50% din cazurile cu cardită subclinică dezvoltă cardiopatia reumatismală. Recomandare: în absenţa modificărilor cardiace decelabile clinic se va efectua evaluarea ecocardiografică9, 13.

Progresia RAA spre cardiopatie reumatismală cronică este favorizată de recidiva episodului reumatic. Acest risc al recidivei reumatice se relaţionează cu prognosticul. Incidenţa cardiopatiei reumatismale cronice creşte la tineri - mai ales în condiţii de complianţă scăzută la recomandările corecte de profilaxie/tratament - şi se relaţionează cu gradul de severitate al determinării cardiace la primul episod. Se consideră că formele fără insuficienţă cardiacă la debut nu se asociază cu creşterea riscului pentru recurenţă reumatică[28].

BIBLIOGRAFIE

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
2. Bitik B, Kucuksahin O, Yesil NK, Yesil H, Erten S. SAT0570 An ignored disease in adults: acute rheumatic fever. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:992.
3. Dogan I, Koyun O. AB0911 Acute rheumatic fever case series presenting with arthritis in adults. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76: 1374.
4. Organization WH. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October-1 November, 2001: World Health Organization; 2004.
5. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. Bmj. 2015;351:h3443.

6. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internai medicine 18E Voi 2 EB: McGraw Hill Professional; 2012.
7. Haidan A, Talay SR, Rohde M, Sriprakash KS, Currie BJ, Chhatwal GS. Pharyngeal carriage of group C and group G streptococci and acute rheumatic fever in an Aboriginal population. The Lancet. 2000;356(9236): 1167-9.
8. Cecil RLF, Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine: Elsevier Health Sciences; 2012.
9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sabie CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015.
JO. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. Brain research. 2015; 1617:144-54.
11. Surawicz B, Knilans T. Chou's Electrocardiography in Clinica(Practice E-Book: Adult and Pediatric: Elsevier Health Sciences; 2008.
12. Karacan M, Işlkay S, Olgun H, Ceviz N. Asymptomatic rhythm and conduction abnormalities in children with acute rheumatic fever: 24-hour electrocardiography study. Cardiology in the Young. 2010;20(6):620-30.
I3. Soixante et Onzieme Assemblee mondiale de la Sante A71/25 Point 12.8 de l'ordre du jour provisoire 12 avril 2018 Rhumatisme articulaire aigu et cardiopathies rhumatismales Rapport du Directeur general. http://apps.who.
14. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the lnterdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2009; 119(11): 1541-51.
15. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat: ESCMID Sore Throat Guideline Group. Clinica! microbiology and infection. 2012; 18: 1-27.
16. Armstrong C. AHA guidelines on prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. American Family Physician. 2010;81 (3):346 - 359„
17. Sabine Haller CRK, Carol Strahm, Werner C. Albrich. Rhumatisme articulaire aigu. Forum Med Suisse 2018.
18. Carapetis J, Brown A, Maguire G, Walsh W. The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease 2012.
19. Programme de controle du RAA - ASS-NC, Nov 2016. Available from: https://www.ass.nc/lespace-professionnel/rhumatisme„../programme-de-controle-du-raa.
20. Federation Mondiale du Coeur. Diagnostic et Prise en Charge du RAA et des MCR. Mise a jour Octobre 2008, 2 - 29.
21. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. Nature Reviews Cardiology. 2013; 10(5):284.
22. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N, Group NZRFGW. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. The New Zealand Medical Journal (Online). 2008; 121 (1271).
23. Federation Mondiale du Coeur. Diagnostic et Prise en Charge du RAA et de MCR. Mise a jour Octobre 2008, 2-29.
24. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016. Results. Seattle, United States. Institute Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017.
25. Sliwa K, Carrington M, Mayosri B.M. lncidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in Urban African adults: insights from the Heart of Soweto Study. Eur. Heart J. 31, 2010, 719-727.
26. Tubridy-Clark M, Carapetis J.R. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Int. J. Cardiol., 119, 2007, 54 - 59.
27. Carmen Ginghină. Mic tratat de cardiologie. Editura Academiei Române, Bucureşti 2010, 391 - 400.
28. Edmondo Jose Nassri, Jessica Mendes Santos, Luiz Sergio Alves-Silva. Rheumatic fever recurrence. Risk factors and clinica! characteristics. Clinica! Trials and Regulatory Science in Cardiology. 19, 2016, 5-8.

CAPITOLUL

10

Valvulopatii Mitrale

STENOZA MITRALĂ

STENOZA MITRALĂ 201
Definiţie 201
Epidemiologie 201
Etiologie 201
Fiziopatologie 202
Diagnostic 203
Evoluţia naturală 206
Tratament 206
REGURGITAREA MITRALĂ 208
Definiţie 208
Epidemiologie 208
Cauze şi mecanisme 209
Fiziopatologie 212
Diagnostic 213
Istoria naturală şi prognostic 217
Tratament 217
BIBLIOGRAFIE 222

Prevalenţa reumatismului articular acut (RAA) a scăzut semnificativ în ţările dezvoltate, însă stenoza mitrală (SM) determină în continuare o morbiditate şi mortalitate semnificativă la nivel mondial.

DEFINITIE

SM se defineşte ca şi leziune a valvei mitrale care produce un obstacol la curgerea sângelui din atriul stâng în ventriculul stâng în diastolă [1].

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia SM este variabilă pe glob, ea urmând modificările reumatologice ale RAA. Incidenţa variază între 1: 100.000 în Statele Unite ale Americii, unde prezentarea la medic pentru simptome se face în general în decada a 6-a de viaţă şi 35:100.000 pe continentul african, unde simptomele debutează din copilărie sau adolescenţă. Raportul între sexe este de 2: 1 (F:B)1, [2]

ETIOLOGIE

SM reumatismală reprezintă 85% din cazurile de SM. Doar 25% dintre cazurile de SM reumatismală sunt izolate, 40% se asociază cu regurgitare mitrală, 35% cu afectare aortică şi 6% cu afectare tricuspidiană. Leziunile caracteristice sunt reprezentate de îngroşarea, fibroza sau calcificarea valvulară cu fuziunea comisurilor valvulare şi îngroşarea, scurtarea şi fuzionarea aparatului subvalvular[1] •

SM degenerativă apare în 12% din cazuri, poate fi izolată sau asociată cu regurgitare. Ea se întâlneşte cel mai frecvent la pacientul vârstnic, mai ales la cel care asociază factori

de risc cardiovascular. Calcificările din SM degenerativă sunt localizate predominant la nivelul inelului mitral. Nu apare fuziunea comisurală, SM semnificativă fiind de obicei consecinţa dilataţiei anulare reduse în diastolă şi extensiei calcificărilor anulare la nivelul foitelor mitrale cu reducerea mobilităţii valvei itrale anterioare[1-3].

SM congenitală (de exemplu valva mitrală cu două orificii), apare rar la adult, fiind de obicei descoperită în copilărie[1].

SM indusă de droguri/medicamente este o formă rară de SM, care poate să prezinte inclusiv fuziune comisurală[3].

SM indusă de boli inflamatorii. Bolile inflamatorii sistemice, cum sunt poliartrita reumatoidă sau lupusul eritematos, pot determina boală mitrală restrictivă, generând frecvent stenoză fără fuziune comisurală, asociată cu regurgitare mitrală[3].

Etiologii rare de SM: carcinoidul, boala Fabry sau mucopolizaharidoza, boala Whipple sau obstrucţia valvulară prin tumori atriale sau vegetaţii de mari dimensiunii.

FIZIOPATOLOGIE

După un atac de reumatism articular acut, leziunile valvulare progresează lent (Figura 1). Aria normală a valvei mitrale (AVM) este cuprinsă între 4-6 cm^2. Când AVM scade la S 2 cm^2, între atriul stâng (AS) şi ventriculul stâng (VS) apare un gradient transvalvular în diastolă. SM este considerată semnificativă când AVM este sub 1.5 cm^2 (sau sub 1 cm^2/m^2 de suprafaţă corporală)[3].

Obstrucţia valvulară limitează progresiv debitul cardiac şi creşte presiunea în AS, conducând la creşterea presiunii în circulaţia pulmonară. Edemul pulmonar, determinat de transudarea de lichid din capilarele pulmonare, apare când presiunea medie capilară blocată depăşeşte 25 mmHg3.

Limitarea capacităţii de efort a pacienţilor cu SM se poate manifesta diferit pentru acelaşi

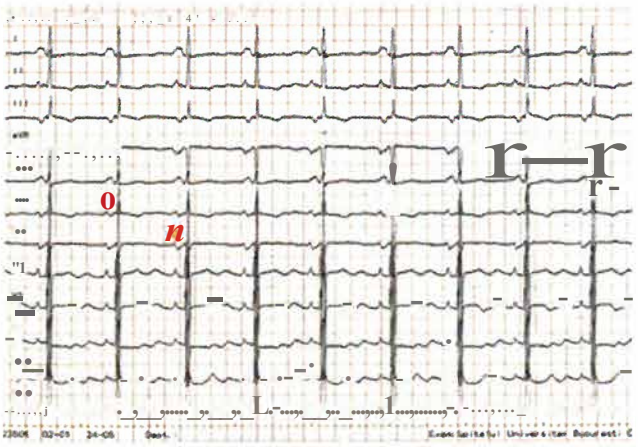


Figura 1. - ECG la un pacient cu stenoza mitrală semnificativă în RS. Săgeţile roşii indică unda P mitrală.

grad de stenoză, datorită diferenţelor în evoluţia volumului bătaie la efort, precum şi diferenţelor de comp! ianţă atrio-ventriculară[4, 5].

Presiunea atrială stângă ridicată (valori normale între 6-12 mmHg) generează modificări morfologice iniţial reversibile la nivelul vascularizaţiei pulmonare, vasoconstricţie pulmonară reactivă şi reducerea complianţei pulmonare, pentru ca în timp modificările să devină ireversibile şi hipertensiunea pulmonară să devină fixă. Hipertensiunea pulmonară cronică induce hipertrofie ventriculară dreaptă, care, în asociere cu regurgitarea tricuspidiană, determină insuficienţa ventriculară dreaptă3, 6.

Funcţia sistolică ventriculară stângă este de obicei conservată. Creşterea cronică de postsarcină şi reducerea presarcinii pot conduce la disfuncţie ventriculară stângă în 25% din cazuri[1, 3].

Fibrilaţia atrială este o consecinţă a dilataţiei de AS, dar şi a injuriei reumatice directe a AS. Ea determină piederea contracţiei atriale, cu reducerea consecutivă a debitului cardiac şi deteriorare hemodinamică şi creşte riscul trombembolic prin inducerea de stază atrială şi creşterea concentraţiei de markeri protrombotici3.

DIAGNOSTIC

Pacientul cu SM poate fi asimptomatic mult timp, primul simptom fiind de obicei reprezentat de scăderea capacităţii de efort. Etapele de diagnostic cuprind, alături de diagnosticul clinic, radiografia pulmonară, electrocardiografia şi ecografia cardiacă[3].

DIAGNOSTICUL CLINIC

Anamneza

Dispneea apare progresiv, iniţial la efort, secundar creşterii presiunii în AS şi a presiunii capilare blocate. Anumiţi factori (de ex. sarcina, stresul emoţional, actul sexual, infecţiile) pot agrava dispneea, sau pot precipita evenimente acute de tip edem pulmonar[3].

Hemoptizia, tusea paroxistică sau angina pectorală sunt simptome rare în SM[1].

Fibrilaţia atrială este iniţial paroxistică, ulterior devenind permanentă/cronică[3].

Evenimentele embolice, ce pot reprezenta elementul de debut la 20% dintre pacienţi, sunt cel mai frecvent cerebrale[1].

Fatigabilitatea (determinată de reducerea debitului cardiac), *slăbiciunea* sau *durerea abdominală* prin hepatomegalie (în caz de disfuncţie de cord drept) apar în stadiile avansate ale bolii[1, 3].

Ocazional, creşterea diametrului AS poate determina apariţia de *răguşeală,* prin compresia nervului laringeu recurent *(sindrom Ortner)*[1].

Examenul fizic

Semnele auscultatorii principale se decelează în focarul apical (mitral).

Uruitură diastolică: suflu de tonalitate joasă, uzual holodiastolic, descrescendo, cu accentuare presistolică la pacienţii in ritm sinusal, ce se poate însoţi de freamăt când are intensitate importantă. Intensitatea suflului este direct proporţională cu gradientul transmitral[1].

Zgomotul de deschidere al valvei are loc la 0.013-0.03 s după zgmotul II şi apare cu atât mai repede cu cât stenoza este mai strânsă, deoarece presiunea ridicată în AS determină deschiderea precoce a valvei mitrale[1, 3].

Zgomotul I poate fi diminuat în stenoza mitrală cu calcificări severe, care alterează atât închiderea cât şi deschiderea valvei mitrale[1].

Zgmotul II accentuat la baza cordului, este secundar hipertensiunii pulmonare[1].

Suflul de regurgitare tricuspidiană în zona apendicelui xifoid, secundar hipertensiunii pulmonare, se diferenţiază de suflul de regurgitare mitrală datorită variaţiilor respiratorii[1].

Alte semne auscultatorii sunt reprezentate de: suflul holosistolic de regurgitare mitrală la apex, suflul parasternal stâng mezo-sistolic sau diastolic, dat de afectarea concomitentă valvulară aortică[1].

La pacienţii cu insuficienţă ventriculară dreaptă, VD dilatat poate fi palpat în zona apendicelui xifoid. Artera pulmonară poate determina impulsuri sistolice palpabile în spaţiul intercostal III pe partea stângă[3].

În stadiile avansate pot apărea raluri pulmonare, faciesul mitral cu "flush" malar intermitent, stază jugulară, edeme, cianoză periferică şi caşexie[1, 3].

Explorări paraclinice

Electrocardiograma (ECG)

În stadiile precoce ale bolii poate fi normală.

Pacienţii în ritm sinusal au semne de dilataţie de AS cu unde P de durată crescută, deflexiune negativă în derivaţia V1 şi devierea la stânga a axei undei P. Fibrilaţia atrială este frecventă. Semnele de hipertrofie ventriculară dreaptă apar în cazurile care asociază hipertensiune pulmonară severă[3].

Radiografia pulmonară

În stadiile precoce ale bolii poate fi normală. Pe parcursul progresiei bolii, dilataţia de AS poate determina: rectitudinea arcului mijlociu stâng, dublul contur determinat de AS şi lărgirea unghiului carineal al traheei[3].

Ulterior, afectarea de VD determină: redistribuirea fluxului vascular către câmpurile pulmonare superioare, dilatarea progresivă a trunchiului arterei pulmonare şi semne de edem pulmonar interstitial şi alveolar[3].

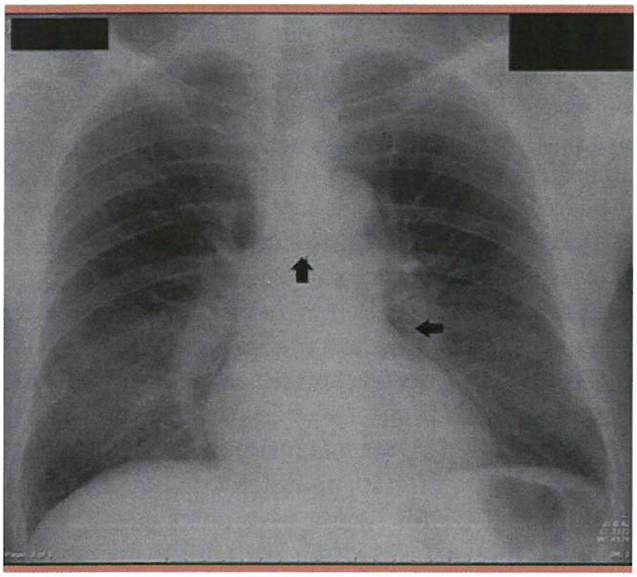


Figura 2. - Radiografie pulmonară la un pacient cu boală mitrală cu stenoză şi regurgitare moderate. Săgeţile negre indică rectitudinea arcului mijlociu stâng si lărgirea unghiului carineal al traheei.

Fluoroscopia este importantă pentru evidenţierea calcificărilor valvulare[1, 3].

Ecocardiografia

Ecocardiografia este principala metodă de evaluare a severităţii şi consecinţelor SM.

Aria valvei mitrale (AVM) se măsoară utilizând planimetria şi metoda „pressure halftime (PHT)", cele 2 metode fiind complementare. Dacă este necesară evaluarea suplimentară, se apelează la ecuaţia de continuitate şi PISA (proximal isovelocity surface area)[6, 7].

Măsurarea gradientului transvalvular şi a velocităţilor prin metoda Doppler este dependentă de frecvenţa cardiacă şi de fluxul transvalvular, şi se foloseşte adiţional la determinarea AVM, mai ales la pacienţii în RS.

Criteriile de severitate ale SM sunt prezentate în Tabelul 1.

TABELUL 1. **Criterii ecocardiografice de severitate în** SM (conform 7).

Criterii	Largă	Medie	Severă
Specifice			
AVM (c.m')	>1.S	1-1.s	<1
Adiţionale			
GrJid..,nt mediu (mm Hei	<S	s-10	>10
PAh(mmHa)	<30	30-SO	>SO

TABELUL 2. **Scorul Wilkins** (conform 8, 9).

Grad	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Afectare aparat [illegible]
1	Mobilitate bună, cu restricţia doar a vârfului foiţelor	Foiţe valvulare cu grosime aproape normală (4-5 mm)	O singură zonă de hiperecogenitate	Îngroşare minimă, imediat sub nivelul foiţelor mitrale
2	Porţiunea medie şi bazală a foiţelor are mobilitate normală	Porţiunea medie a foiţelor este normală, însă cu îngroşare semnificativă a marginilor (5-8 mm)	Zone de hiperecogenitate dispersate, limitate la marginea foiţelor	[illegible] lungimea [illegible]
3	Valva continuă să se deplaseze anterior în diastolă, mai ales prin porţiunea bazală	Îngroşarea se extinde la nivelul întregii foiţe (5-8 mm)	Hiperecogenitatea se [illegible]	Îngroşarea cordajelor cu [illegible] valve.
4	[illegible] mişcare anterioară minimă valvulară	[illegible] 8-10 [illegible]	[illegible]	[illegible]

O evaluare completă a morfologiei valvulare este importantă pentru stabilirea unei strategii de tratament. Au fost dezvoltate mai multe scoruri care să ajute la stabilirea indicaţiei chirugicale, scoruri bazate pe gradul de îngroşare valvulară, mobilitatea valvelor, nivelul de calcificare, afectarea aparatului subvalvular şi a zonelor de comisură (Tabelele 2, 3, 4).

Ecocardiografia evaluează de asemenea presiunea în artera pulmonară, regurgitarea mitrală asociată şi dimensiunile atriului stâng. Datorită asocierii frecvente între SM şi alte valvulopatii, este obligatorie evaluarea extensivă a valvelor aortică şi tricuspidă. În plus, ecocardiografia este utilizată în monitorizarea rezultatelor comisurotomiei7.

Ecografia transesofagiană se efectuează pentru a exclude prezenţa trombilor în auriculul stâng, înainte de efectuarea de comisurotomie percutană cu balon (CBP) sau după un episod embolie, sau în cazul în care ecografia transtoracică nu oferă suficiente informaţii despre anatomia valvulară. În cazuri selectate poate fi utilizată pentru ghidarea anumitor proce-

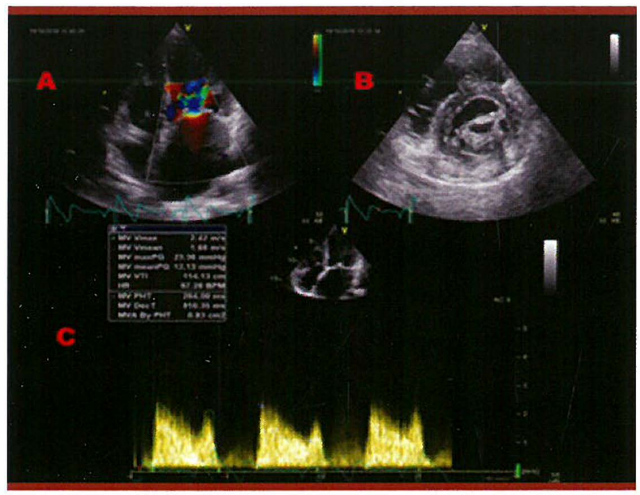


Figura 3. - Imagini de ecocardiografie transtoracică la un pacient cu stenoză mitrală semnificativă. *A.* Incidenţă apical 4 camere Doppler color printr-o valvă mitrală cu stenoză; *B.* incidenţă parasternal ax scurt la valva mitrală; *C* Doppler continuu prin valva mitrală cu gradient mediu transvalvular peste 10 mmHg.

duri, mai ales celor care implică puncţie transseptală[3].

Ecografia cardiacă tridimensională oferă date valoroase pentru evaluarea morfologiei valvulare (mai ales vizualizarea comisurilor), şi poate fi utilă, în varianta transesofagiană, pentru ghidarea comsiurotomiilor dificile[3].

Testele de stres

Testele de stres sunt indicate la pacienţii asimptomatici sau cu simptome echivoce/discordante cu severitatea SM. Ecocardiografia de stres poate oferi informaţii suplimentare prin evaluarea modificărilor gradientului transvalvular mitral sau a presiunii in artera pulmonară. Poate fi utilizată testarea la efort sau cea de stres farmacologic la Dobutamină[3], 7.

Alte teste noninazive diagnostice

Rolul rezonanţei magnetice nucleare (RMN) sau al tomografiei computerizate (CT) pentru determinarea planimetrică a AVM este încă în curs de evaluare. CT-ul poate determina cu mare acurateţe localizarea şi severitatea calcificărilor anulare[3], 12.

TABELUL 3. **Scorul Cornier** (conform 8, 10).

Grup ecocardiografic	Anatomia valvei mitrale
Grupul 1	VMA pliabilă, necalcificată şi afectare minimă subvalvulară (cordaje subţiri, mai lungi de 10 mm)
Grupul 2	
Grupul 3	

TABELUL 4. **Scorul echo revizuit pentru prognosticul pe termen scurt in SM** (conform 8, 11).

V:tr1;b1lc ecoc:1rd1otr.n'tc:c	PunCt3J (0.11)
Aria valwl mitrale S1 <m¹	2
Dnchlderw11 maximi• vatv.i mh-rale S U mm	3
Raportul de arie comisurală ≥1.25	3
Afo<tore wbvolvwlori	3

EVOLUȚIA NATURALĂ

În țările în curs de dezvoltare SM severă reumatismală este frecventă la copii sau adulții tineri, spre deosebire de țările industrializate, în care simptomele sunt de obicei evidente abia în decada a 5-a de viață[1]. Rata progresiei stenozei este variabilă, între 0.1-0.3 cm^2/an, rate mai înalte fiind observate la pacienții cu anatomie valvulară sever deformată și gradient transmitral ridicat. Supraviețuirea la pacienții cu SM asimptomatică netratați este uzual peste 10 ani. Cu toate acestea există riscul unei progresii bruște, care poate fi precipitată de sarcină sau de complicații de tipul fibrilației atriale sau emboliilor sistemice. Pacienții simptomatici au un prognostic defavorabil, cu o supraviețuire la 5 ani de 44%[1, 3].

Calcificarea anulară mitrală este un predictor independent de evenimente cardiovasculare, mai ales de fibrilație atrială, infarct de miocard și accident vascular cerebral (AVC)[3], [13].

TRATAMENT

Tratamentul medical

Diureticele, digoxinul, P-blocantele sau blocantele de canale de calciu non-dihidropiridinice pot ameliora tranzitor simptomele și/sau toleranța la efort[3], [8].

Anticoagularea cu antivitamine K, cu INR țintă de 2-3 este indicată la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică sau recent instalată, în SM nativă sau după CBP sau comisurotomie chirugicală. La pacienții în RS, anticoagularea orală este indicată în caz de antecedente de embolie sistemică sau tromb în atriul stâng (recomandare clasa I, nivel de evidență C, conform ghidului ESC de management al valvulopatiilor din 2017) și trebuie luată în considerare când ecografia transesofagiană indică contrast spontan intens sau un AS dilatat (diametru atrial în modul M de peste 50 mm sau volum indexat de AS peste 60 ml/m^2) (recomandare clasa IIa, nivel de evidență C, conform ghidului ESC de management al valvulopatiilor din 2017). Aspirina și alte antiagregante plachetare nu reprezintă alternative valide la anticoagulare[8].

Pacienții cu SM moderat-severă și fibrilație atrială de etiologie „valvulară" nu au fost incluși în studiile cu anticoagulante noi.

Cardioversia nu este indicată înainte de intervenție la pacienții cu SM severă, deoarece nu garantează menținerea RS. Dacă fibrilația atrială este recent instalată și AS este doar moderat dilatat, cardioversia trebuie efectuată cât mai precoce postintervențional[8].

Profilaxia endocarditei infectioase se face conform ghidurilor în vigoare[8].

În țările cu prevalență înaltă a RAA, profilaxia RAA trebuie administrată la pacienții tineri și se continuă după CPB sau comsiurotomia chirugicală. Durata tratamentului profilactic este în dezbatere, având probabil utilitate redusă după vârsta de 21 de ani[1].

Comisurotomia percutană mitrală

Este o procedură intervențională, apărută la începutul anilor optzeci, ce constă în separarea comisurilor valvei mitrale cu ajutorul umflării unui balon în formă de clepsidră (balonul Inoue) pentru a crește AVM peste 2 cm^2. Ameliorarea funcției valvulare determină reducerea rapidă a presiunilor pulmonare în repaus și la efort.

Succesul procedurii este legat atât de selecția pacienților, cât și de experiența operatorului. Complicațiile majore ale procedurii includ: decesul intraprocedural (0.5-4%), hemopericard (0.5-10%), embolii sistemice (0.5-5%), și regurgitare mitrală severă (2-10%). Conversia către chirugie de urgență este rară (<] %)3, 14, 15.

Rezultate bune, reprezentate de supraviețuirea fără deces de cauză cardiacă, fără operație și în clasa NYHA I sau II au fost raportate la 29.4% dintre pacienți la 20 de ani[3], [16].

Morfologia valvulară este unul dintre predictorii importanți ai rezultatelor clinice la

distanţă. Printre factorii de prognostic negativ postprocedural se numără: vârsta înaintată, clasa NYHA înaltă şi prezenţa fibrilaţiei atriale.

Când rezultatele imediate ale CPB sunt nesatisfăcătoare, chirurgia este indicată cât mai precoce. Deteriorarea funcţională tardivă se produce de obicei prin restenoză[3].

Chirurgia

Tratamentul chirugical al stenozei mitrale constă în *comisurotomia mitrală pe cord deschis* sau *înlocuirea valvei mitrale cu proteze biologice sau metalice.*

Comisurotomia mitrală pe cord deschis cu by-pass cardiopulmonar este o intervenţie care permite atât corectarea fuziunii comisurale, cât şi a leziunilor aparatului subvalvular şi chiar ameliorarea mobilităţii foiţelor mitrale folosind petece pericardice[1].

În centrele experimentate şi la pacienţi tineri, rezultatele sunt bune, cu o rată de reoperaţie şi înlocuire valvulară mitrală de O-7% la 36-53 luni şi rată de supravieţuire la 1O ani de 81-90%.

În practica curentă, chirugia pentru SM constă de obicei în *înlocuirea valvei* (cca 95%) *cu proteze mecanice sau biologice,* mai ales în cazul pacienţilor vârstnici şi a caracteristicilor anatomice nefavorabile reparării valvulare. Mortalitatea operatorie variază între 3 şi I0% şi este legată de vârstă, clasa funcţională, prezenţa hipertensunii pulmonare şi a bolii coronariene aterosclerotice. Supravieţuirea pe termen lung depinde de vârstă, clasa funcţională, prezenţa hipertensiunii pulmonare, funcţia cardiacă preoperatorie şi complicaţii determinate de prezenţa protezei valvulare[1•]

Indicaţii de intervenţie

Tipul de tratament şi momentul operator trebuie decise pe baza caracteristicilor clinice, ale anatomiei valvulare şi experienţa centrului în care se desfăşoară procedura.

Indicatii de comisurotmie mitrală chirurgicală[3], 8:'

• SM semnificativă (moderată sau severă) cu AVM <1.5 cm^2.

• PMC poate fi luată în considerare la pacienţi simptomatici cu AVM >1.5 cm^2 dacă simptomele nu pot fi explicate prin altă cauză, iar anatomia valvulară este favorabilă (recomandare clasă Ilb, nivel de evidenţă C).

• Pacienţi simptomatici.

Contraindicaţii pentru comisurotomie mitrală chirugicală3, & AVM peste 1.5 cm^2, tromb atrial stâng, regurgitare mitrală mai mult decât uşoară, calcificare severă sau bicomisurală, absenţa fuziunii comsiurilor, boală aortică severă concomitentă sau regurgitare şi stenoză tricuspidiană severă combinate, ce necesită chirugie, boală coronariană aterosclerotică concomitentă ce necesită by-pass.

Indicaţii de chirugie valvulară mitrală în stenoza mitrală moderat-severă (AVM :Sl.5 cm^2)[3]; caracteristici nefavorabile pentru comisurotomie sunt:

- Caracteristici clinice: vârsta avansată, hipertensiunea pulmonară severă, comisurotomia în antecedente, clasa NYHA IV, fibrilaţia atrială permanentă.

- Caracteristici anatomice: Scor Wilkins >8, scor Cornier 3 (calcificarea valvei mitrale de orice nivel, evaluat prin fluoroscopie), AVM foarte mică, regurgitare tricuspidiană severă.

Pacienţii asimptomatici cu adevărat (după evaluarea prin teste de stres) nu sunt candidaţi pentru comisurotomie chirugicală decât în cazurile foarte rare în care există risc crescut de embolie sistemică sau de decompensare hemodinamică. La acest tip de pacienţi comisurotomia va fi efectuată dacă au caracteristici clinice favorabile şi de către operatori experimentaţi. Chiurgia este indicată la pacienţii asimptomatici care sunt la risc înalt de complicaţii sau devin simptomatici la un nivel foarte redus de efort.

Rolul potenţial al implantării percutane transcateter de valvă mitrală la pacienţii cu risc înalt şi contraindicaţii atât pentru chirugie cât şi pentru comisurotomie se află într-un stadiu precoce de evaluare[8].

Urmărire

Pacienţii asimptomatici cu SM clinic semnificativă, care nu au fost trataţi intervention-

al, trebuie urmăriţi clinic şi ecocardiografic anual. Stenoza mitrală moderată se urmăreşte la 2-3 ani.

Managementul pacienţilor după comisurotomia reuşită este similar cu cel al pacienţilor asimptomatici. Urmărirea trebuie să fie mai atentă în caz de restenoză asimptomatică. Dacă comisurotomia nu este reuşită şi simptomele persistă, se va recurge la chirurgie (în absenţa contraindicaţiilor absolute)3, 8

Categorii speciale de pacienţi

La vârstnici, examinarea ecocardiografică trebuie să facă corect diagnosticul diferenţial între SM reumatismală şi cea degenerativă. La pacienţii cu SM cu inel mitral sever calcificat, chirurgia are un risc extrem de înalt, datorită potenţialelor complicaţii de tipul rupturii de perete posterior sau traumei de artere coronare.

SM degenerativă nu poate fi tratată prin PMC deoarece ea nu implică fuziune comisurală. Dacă SM degenerativă este severă, studii în curs de derulare sugerează că se poate tenta implantarea percutană de bioproteze, la anumiţi pacienţi care sunt inoperabili şi au anatomie valvulară adecvată (calcificări anulare circulare la CT, cavitatea VS suficient de mare, absenţa protruziei septale şi un unghi îngust aorto-mitral evaluat prin CT)3, 8

În ceea ce priveşte *SM în timpul sarcinii,* la pacientele simptomatice sau cu hipertensiune pulmonară prezentă, se recomandă activitate fizică limitată şi administrare de betablocante beta I selective. Tratamentul diuretic este recomandat dacă simptomele persistă sub tratament cu betablocante (recomandări clasa I, nivel de evidenţă B). Anticoagularea cu heparine sau antivitamine K este recomandată în caz de SM asociată cu fibrilaţie atrială, tromboză atrială stângă sau antecedente de embolie (recomandări clasa I, nivel de evidenţă C)17.

La pacienţii cu *SM severă asociată cu boală aortică severă* chirugia este de elecţie, în absenţa contraindicaţiilor. În caz de contraindicaţii, evaluarea pacienţilor este complexă şi necesită "heart team". Se poate lua în considerare asocierea între TAVI şi comisurotomie ulterioară la pacienţii cu afectare valvulară reumatismală. La celelalte categorii de etiologii se va tenta tratament medical, TAVI izolat sau implantare percutană bivalvulară, aortică şi mitrală3.

La pacienţii cu *SM şi regugitare tricuspidiană severă,* comisurotomia poate fi luată în considerare la anumiţi pacienţi în ritm sinusal, cu dilataţie atrială moderată şi regurgitare tricuspidiană funcţională, secundară hipertensiunii pulmonare. În celelalte cazuri se preferă tratamentul chirugical al ambelor valvulopatii3.

REGURGITAREA MITRALĂ

DEFINIŢIE

Regurgitarea mitrală (RM) reprezintă o modificare intracardiacă de flux, caracterizată prin întoarcerea patologică a sângelui din ventriculul stâng (VS) în atriul stâng (AS) în timpul sistolei, ca urmare a incompetenţei aparatului valvular mitral de diverse etiologii.

EPIDEMIOLOGIE

RM este a doua cea mai frecventă indicaţie operatorie valvulară din Europa, după stenoza aortică. 10% din pacienţii peste 75 de ani care necesită spitalizare prezintă RM semnificativă hemodinamic [1].

Cel mai des RM este primară degenerativă, manifestată prin prolaps sau flail valvular. Prolapsul de valvă mitrală este mai des întâlnit în ţările dezvoltate, fiind diagnosticat până la 4% din întreaga populaţie. RM reumatismală este foarte rară în ţările dezvoltate, dar apare la 3-4% din pacienţii cu faringită streptococică de grup A netratată. Malformaţiile congenitale valvulare sunt răspunzătoare de dezvoltarea unei RM în 0,5% din cazuri[2].

CAUZE ŞI MECANISME

Competenţa valvei mitrale este rezultatul unei coaptări normale a foiţelor mitrale anterioară şi posterioară. Aceasta este asigurată de funcţionarea normală şi coordonată a întregului aparat valvular mitral, ce cuprinde foiţele mitrale, inelul mitral, cordajele tendinoase şi muşchii papilari. Afectarea oricăreia dintre aceste componente determină o coaptare şi/sau apoziţie improprie a valvelor mitrale şi duce la apariţia RM[3].

TABELUL 1. **Cauze de regurgitare mitrală**

RM acută		RM cronică	
Primară	**Secundară**	**Primară**	**Secundară**
1. Endocardită infecţioasă ce determină: - rupturi e cordaje - perforaţu valvulare - abcese valvulare - dehiscenţe severe de proteză **2. Degenerare mixomatoasă valvulară-** rupturi de cordaje tendinoase **3. Disfuncţie acută de proteză** de diverse cauze	1. **Ischemie-** disfuncţie acută/ruptură a muşchilor papilari **2. Dilatare acută de VS:** _ miocardită _ ischemie miocardică	1. **Prolaps de valvă mitrală** **2. Afectare reumatismală** **3. Boli congenitale** **4. Radioterapie**	**1. RM ischemică** **2. RM nonischemică** - în funcţie de contribuţia bolii coronariene la afectarea ventriculară

TABELUL 2. **Clasificarea Carpentier a regurgitării mitrale**

Clasificare Carpentier	Tip mişcare foiţe mitrale	Afecţiuni	
Tip I	*Normală*	- ischemia miocardică - cardiomiopatia dilatativă	- endocardita - boli congenitale
Tip II	*Crescută* (prolaps/flail)	- boli degenerative: • boala Barlow • deficienţa fibroelastică • sindrom Marfan	- endocardita - afectarea reumatismală - traumatisme - cardiopatia ischemică - sindrom Ehlers-Danlos
Tip III	*Restricţionată*		
IIIa	restricţie diastolică (a deschiderii)	- boala reumatică - carcinoid - radioterapia	- lupus eritematos - sindrom hipereozinofilic - mucopolizaharidoze
IIIb	restricţie sistolică (a închiderii)	- cardiopatia ischemică - cardiomiopatia dilatativă	

Cele mai frecvente *cauze* ale RM sunt: afectarea degenerativă valvulară, boala cardiacă ischemică, endocardita infecţioasă, cardiomiopatiile, reumatismul articular. Cauze mai puţin frecvente includ bolile inflamatorii, traumatismele, expunerea la anumite medicamente şi bolile congenitale. În funcţie de modul de apariţie, RM poate fi acută sau cronică, iar în funcţie de etiologie, RM poate fi primară/organică sau secundară/funcţională, ale căror cauze sunt prezentate în Tabelul 1.

Toate aceste cauze pot duce la RM prin diverse *mecanisme,* descrise de Carpentier pe baza tipului de mişcare a foiţelor mitrale. Clasificarea Carpentier (Tabelul 2) este utilizată în practică pentru caracterizarea tipului de RM, în funcţie de care se decide ulterior strategia de corecţie chirurgicală sau intervenţională optimă[4].

În general, tipurile II şi Illa sunt determinate de afectarea primară a aparatului valvular mitral (RM primară), iar tipurile I şi Illb apar ca urmare a afectării VS, cu deformare sau dilatare a inelului mitral secundar dilatării sau disfuncţiei de VS, fără afectarea structurală a aparatului mitral (RM secundară).

Regurgitarea mitrală primară/ organică

RM primară apare ca urmare a afectării structurale a uneia din componentele aparatului valvular mitral. Cele mai frecvente cauze sunt descrise mai jos.

a). RM degenerativă este cauza cea mai frecventă de RM primară în ţările dezvoltate. Include toate formele de prolaps de valvă mitrală (PVM) si calcificarea de inel mitral.

Prolapsul de valvă mitrală este una din cele mai frecvente valvulopatii şi cea mai frecventă cauză de RM cronică izolată5. Este definit ca închiderea anormală a uneia sau a ambelor foiţe mitrale sau a unor segmente ale acestora în interiorul AS, depăşind cu cel puţin 2 mm planul inelului mitral. Anatomic, foiţa mitrală posterioară este împărţită in trei segmente, numerotate de la 1 la 3 pornind din lateral către medial (P l, P2, P3), delimitate de mici indentaţii. Corespunzător acestora, se descriu aceleaşi segmente şi pe foiţa mitrală anterioară (A l, A2, A3), deşi nu există indentaţiile care să despartă net segmentele foiţei mitrale anterioare. Cei mai mulţi indivizi au RM trivială sau uşoară sau chiar absentă. RM severă se întâlneşte mai des la bărbaţii mai vârstnici (>50 de ani) prin alungirea şi ruptura cordajelor tendinoase.

Forma clasică a PVM *(deficienţa fibroelastică)* se întâlneşte mai des la vârstă tânără (20-50 ani) şi afectează mai ales femeile. Poate avea uneori agregare familială, cu transmitere autozomal dominantă. Apare ca o afectare primară mitrală, în care foiţele mitrale sunt subţiri, dar cu material în exces şi mişcare amplă în sistolă în interiorul AS mai des a unui singur segment valvular (mai frecvent implicat fiind P2). Prognosticul acestor pacienţi este bun pe termen lung.

În contrast, forma *mixomatoasă* (Figura l) afectează mai des bărbaţii mai în vârstă (40-70 de ani), la care s-au identificat valve mitrale îngroşate, redundante, cu prolaps al tuturor segmentelor valvulare şi prognostic mai rezervat, cu evoluţie progresivă spre RM severă.

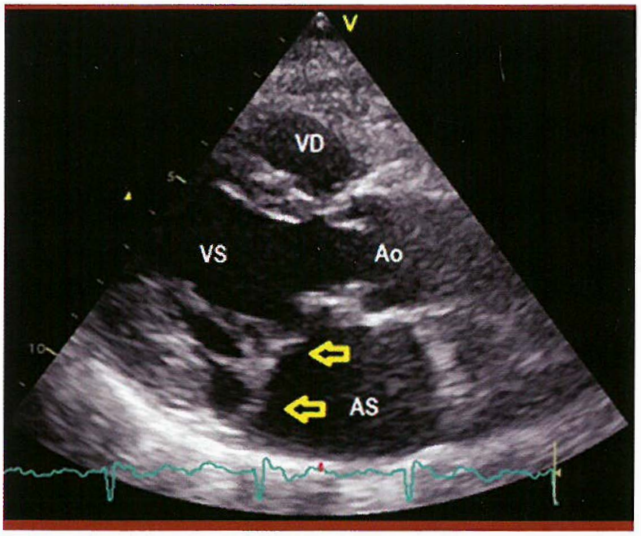


Figura 1. - Ecocardiografie transtoracică, incidenţă parasternal ax lung. RM primară. Prolaps al ambelor foiţe mitrale (săgeţi). Ao, aortă; AS, atriu stâng; VD, ventricul drept; VS, ventricul stâng.

Calczficarea de inel mitral se întâlneşte mai des la pacienţii care au factori de risc cardiovascular asociaţi (hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie). Se poate însoţi de ateroscleroză coronariană şi carotidiană. Deşi determină de obicei RM nesemnificativă hemodinamic, calcificările de inel se pot extinde către porţiunea proximală a foiţelor mitrale, împiedicând deschiderea lor în diastolă şi coaptarea corectă în sistolă, accentuând astfel severitatea RM4.

b). RM reumatismală afectează mai frecvent bărbaţii, în contrast cu stenoza mitrală reumatismală, şi apare ca urmare a modificărilor la nivelul valvelor şi aparatului subvalvular, cu îngroşarea, scurtarea, fuzionarea şi uneori ruptura cordajelor, deformarea şi retracţia cuspelor mitrale şi dilatarea inelului mitral. Pacienţii rămân paucisimptomatici pentru o

perioadă lungă de timp de la episodul de febră reumatismală, supraîncărcarea cronică de volum fiind bine tolerată şi disfuncţia contractilă ventriculară subevaluată prin supraestimarea fracţiei de ejecţie. RM reumatismală pură este destul de rară. De cele mai multe ori sunt prezente de fapt ambele leziuni reumatismale, stenoza şi regurgitarea mitrală, ca urmare a deformării orificiului mitral prin fuziuni comisurale şi a modificărilor valvulare mai pronunţate la aceşti pacienţi. De asemenea, afectarea reumatismală concomitentă aortică a fost descrisă frecvent.

c). Endocardita infecţioasă poate determina RM primară prin mai multe mecanisme: coaptare deficitară a foiţelor mitrale prin prezenţa vegetaţiilor ataşate de una sau ambele cuspe, perforaţie de cuspe, ruptura cordajelor tendinoase, abces de inel (mai frecvent asociat cu endocardită valvulară aortică şi extensie la nivelul continuităţii mitro-aortice), infectarea protezelor valvulare, precoce sau tardivă. Disfuncţia de proteză determinată de procesul endocarditic variază în funcţie de severitatea şi extensia infecţiei, putând ajunge la dehiscenţă de proteză şi deces.

d). Alte cauze: radioterapia, traumatismele penetrante sau nepenetrante, ruptura spontană a cordajelor tendinoase, absenţa congenitală a unui muşchi papilar (conducând la aşa-numita „valvă mitrală în paraşută"), infiltrarea muşchilor papilari în diverse patologii, precum abcese, amiloidoză, sarcoidoză, neoplasme etc[4].

Regurgitarea mitrală secundară/ funcţională

RM secundară se caracterizează prin lipsa modificărilor structurale ale aparatului valvular mitral, mecanismul principal fiind remodelarea VS, asociată cu disfuncţia ventriculară şi deseori cu dilatare de inel mitral la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau non-ischemică.

a). RM ischemică apare tipic în prezenţa *bolii coronariene,* mai frecvent la pacienţii care au suferit un infarct miocardic acut, complicat cu remodelare patologică localizată sau globală a VS.

Sunt descrise două tipuri de RM ischemică, acută şi cronică. RM ischemică *acută* este determinată de ruptura completă sau parţială a unui muşchi papilar, complicaţie rară dar dramatică postinfarct, cu prognostic rezervat în absenţa corecţiei chirurgicale de urgenţă. RM ischemică *cronică* este rezultatul remodelării VS ca o consecinţă a bolii coronariene ischemice. Remodelarea localizată este cel mai adesea întâlnită în infarctele inferioare sau posterioare, care determină tracţionarea muşchilor papilari şi a cordajelor tendinoase adiacente, urmate de restricţia valvei mitrale posterioare şi deficit de coaptare prin apoziţie asimetrică a celor două foiţe mitrale (Figura 2). Muşchiul papilar posterior, fiind vascularizat doar de ramul descendent posterior din artera coronară dreaptă, este mai des afectat decât muşchiul papilar anterior, cu dublă vascularizaţie asigurată de ramuri diagonale ale arterei descendente anterioare şi ramuri marginale din artera circumflexă. Remodelarea globală ischemică a VS are ca urmare dilatarea şi tracţionarea simetrică a ambelor foiţe mitrale, cu apicalizarea punctului de coaptare şi apariţia unui jet central de regurgitare[6].

În unele situaţii, episoade tranzitorii de ischemie pot induce disfuncţie temporară a

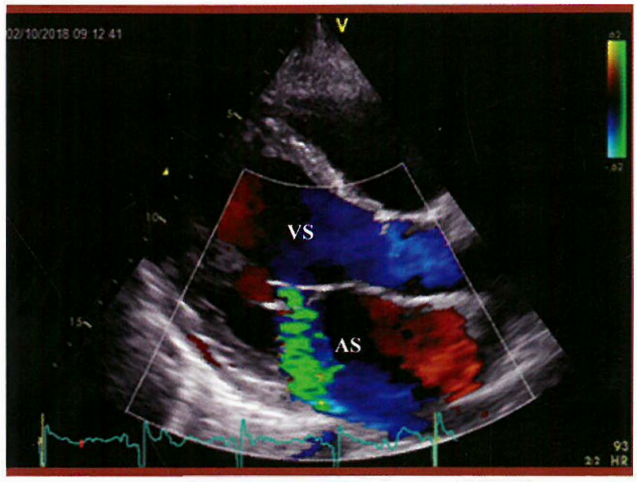


Figura 2. - RM secundară/funcţională. Apicalizarea punctului de coaptare şi restricţie asimetrică a foiţelor mitrale, cu jet excentric de RM orientat posterior şi lateral.

muşchilor papilari şi RM ischemică dinamică, însoţită de angină +/- edem pulmonar acut. Încetarea anginei şi restabilirea perfuziei miocardice sunt urmate de diminuarea severităţii RM4.

În rezumat, RM ischemică ia naştere dintr-o imbalanţă între două tipuri de forţe, care în mod normal asigură o bună coaptare şi apozitie a foiţelor mitrale: creşterea fortelor de tracţiune prin deplasarea muşchilor papilari, dilatarea VS şi a inelului mitral, în paralel cu scăderea forţelor de închidere ca urmare a disfuncţiei VS, asincronismului VS şi a celor doi muşchi papilari6.

b). RM non-ischemică poate fi identificată la pacienţii cu *cardiopatie dilatativă non-ischemică, familială sau secundară.* Mecanismele implicate în etiologia RM la aceşti pacienţi sunt remodelarea şi modificarea geometriei VS, cu deplasarea muşchilor papilari şi tracţionarea cordajelor tendinoase adiacente, asincronismul miocardic, dilatarea de inel mitral sau ruptura cordajelor tendinoase- în această din urmă situaţie, severitatea şi modul de apariţie a RM variază în funcţie de rapiditatea, tipul şi numărul cordajelor rupte.

Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă se poate însoţi de RM secundară non-ischemică, determinată de mişcarea sistolică anterioară a cordajelor sau foiţei mitrale anterioare aspirate în tractul de ejecţie al VS, asociată uneori cu malpoziţia muşchilor papilari sau prezenţa unor muşchi papilari accesori.

FIZIOPATOLOGIE

Modificările fiziopatologice diferă în funcţie de tipul de apariţie a RM, acut sau cronic.

Regurgitarea mitrală acută

La pacienţii cu RM acută nu există suficient timp pentru adaptarea AS şi VS la condiţiile de volum şi presiune nou apărute, astfel încât modificările hemodinamice sunt mai severe decât în RM cronică.

Gradul de instabilitate hemodinamică depinde de mai mulţi factori: mecanismul şi severitea RM, complianţa AS şi VS înainte de episodul actual. Cel mai frecvent, RM acută este severă, astfel încât o cantitate mare de sânge ajunge brusc într-un AS nedilatat şi necompliant, determinând o creştere bruscă de presiune ce se transmite la nivelul circulaţiei pulmonare, având corespondent clinic edemul pulmonar acut. În plus, în timpul diastolei, o cantitate mai mare de sânge ajunge într-un VS nedilatat şi necompliant. O parte importantă din acest volum telediastolic se va întoarce însă în AS printr-o valvă mitrală insuficientă. Scade astfel debitul cardiac, în ciuda unei tahicardii compensatorii, ceea ce precipită instalarea şocului cardiogen. Scăderea debitului cardiac induce vasocontricţie periferică prin mecanisme neurohormonale, crescând postsarcina şi agravând severitatea RM.

Modificările hemodinamice sunt mai puţin severe dacă RM acută apare la pacienţi care aveau deja un AS dilatat, cum se întâmplă la cei cu RM semnificativă preexistentă sau care se aflau în fibrilaţie atrială cronică4.

Regurgitarea mitrală cronică

La pacienţii cu RM cronică, VS se goleşte pe de-o parte într-un AS compliant şi cu presiune scăzută, iar pe de altă parte în circulaţia sistemică unde presiunea este crescută. Volumul regurgitant depinde de mărimea orificiului regurgitant, gradientul transmitral, mărimea AS şi complianţa sa, complianţa pulmonară, rezistenţa vasculară sistemică, volumul VS şi durata sistolei.

În stadiile iniţiale ale RM cronice, funcţiile sistolică şi diastolică sunt de obicei prezervate. Totuşi, pacienţii pot dezvolta fenomene de insuficienţă cardiacă, determinate de presiunile crescute din AS şi circulaţia pulmonară. Ulterior, funcţia diastolică este afectată prin scăderea complianţei VS şi creşterea presiunilor de umplere. VS răspunde la supraîncărcarea de volum prin creşterea volumului telediastolic pentru a primi întreaga cantitate de sânge din AS. Hipertrofia excentrică a VS

apare prin rearanjarea fibrelor miocardice şi dezvoltarea unor noi sarcomere. În timp, pacienţii ajung să dezvolte şi disfuncţie sistolică, mascată deseori ca urmare a faptului că VS se goleşte într-un AS compliant. Prin urmare, având un volum telediastolic crescut prin dilatarea VS şi un volum telesistolic scăzut, se obţin valori mai mari ale fracţiei de ejecţie a VS. În consecinţă, acest parametru subestimează semnificativ severitatea disfuncţiei miocardice. Astfel, o fracţie de ejecţie VS sub 35% la pacienţii cu RM severă semnifică o disfuncţie miocardică avansată, ce plasează această categorie de pacienţi la risc înalt pentru o eventuală intervenţie chirurgicală, cu şanse mici de ameliorare postoperator. S-a dovedit că diametrul sau volumul telesistolic al VS reprezintă un predictor util pentru funcţia VS şi supravieiuire, cu o limită de sub 45 mm sau 26 mm/m pentru o evoluţie favorabilă7.

Supraîncărcarea cronică de volum a VS favorizează în acelaşi timp şi dilatarea suplimentară a inelului mitral, ceea ce agravează în plus severitatea RM într-un cerc vicios. În evoluţia acestor pacienţi, supraîncărcarea de volum conduce la hipertensiune pulmonară, insuficienţă tricuspidiană, hipertrofie ventriculară dreaptă, până la semne de insuficienţă biventriculară7.

DIAGNOSTIC

SIMPTOME

Regurgitarea mitrală acută

Prezentarea clinică a pacienţilor cu RM acută se caracterizează prin instalarea bruscă a edemului pulmonar acut, AS fiind de cele mai multe ori nedilatat şi necompliant, însoţit de insuficienţă cardiacă dreaptă, instabilitate hemodinamică, cu sindrom de debit mic şi instalarea şocului cardiogen, uneori moarte subită.

Manifestările clinice pot fi uneori subacute, la pacienţii care aveau deja RM cronică. Creşterea presiunii pulmonare poate fi mai bine tolerată în aceste situaţii.

Regurgitarea mitrală cronică

Pacienţii cu RM rămân de obicei asimptomatici pentru o lungă perioadă. Severitatea manifestărilor clinice ale RM cronice depinde de gradul acesteia, rata de progresie, presiunea în artera pulmonară, aritmiile, precum şi alte boli asociate. Apariţia simptomelor reprezintă unul din elementele cheie în decizia momentului operator, subliniind importanţa unei anamneze amănunţite pentru a stabili toleranţa la efort. Datele de istoric al unui bolnav cu RM sunt variate şi ne pot orienta din punct de vedere al etiologiei acesteia: antecedente de reumatism articular, infarct miocardic, protezare valvulară mitrală, alte afecţiuni care pot determina RM (boli de colagen etc).

Pacienţii cu *RM primară* uşoară-moderată devin simptomatici pe măsură ce apar dilataţia şi disfuncţia VS şi hipertensiunea pulmonară. Scăderea debitului cardiac şi creşterea presiunii în AS se traduc clinic prin dispnee de efort şi fatigabilitate. Instalarea fibrilaţiei atriale poate precipita fenomenele de insuficienţă cardiacă. În cazul RM reumatismale poate exista un interval liber de minim 20 de ani până la apariţia simptomelor. Tardiv, în cazurile cu dilatare foarte severă de AS şi complianţă bună, presiunea în artera pulmonară nu creşte foarte mult, simptomele fiind determinate de fapt de scăderea debitului cardiac[4].

Alte manifestări de tipul hemoptiziilor, emboliei pulmonare sau insuficienţei cardiace drepte sunt mai puţin frecvente compa ativ cu pacienţii care au stenoză mitrală **(SM).** In plus, nu trebuie neglijat riscul mai mare de dezvoltare a endocarditei infecţioase pe valve structural patologice şi cu RM semnificativă hemodinamic.

Pacienţii cu *RM secundară* (ischemică sau non-ischemică) au cel mai adesea RM nesemnificativă hemodinamic, simptomele clinice fiind un indicator al disfuncţiei ventriculare progresive, mai degrabă, decât al severităţii RM: fatigabilitate, slăbiciune, toleranţă scăzu-

tă la efort, simptome de debit cardiac scăzut. Aceşti pacienţi, însă, îşi pot agrava RM la efort, dezvoltând simptome determinate de creşterea presiunii pulmonare, până la edem pulmonar acut[8].

EXAMENUL CLINIC

Palpare. Şocul apexian este hiperdinamic şi deplasat către stânga, dar diminuă în fazele finale ale RM în prezenţa disfuncţiei semnificative de VS.

La *auscultaţie,* zgomotul 1, produs de închiderea foiţelor mitrale, este diminuat, iar zgomotul 2 dedublat, ca urmare a scurtării timpului de ejecţie a VS şi a componentei A2 mai precoce. Hipertensiunea pulmonară determină accentuarea componentei P2. Zgomotul 3 se poate identifica la pacienţii cu RM severă cronică şi se asociază cu o uruitura diastolică, ambele caracteristici fiind determinate de creşterea debitului diastolic prin valva mitrală.

Cel mai important semn clinic în RM cronică severă este suflul sistolic, ce începe imediat după zgomotul 1. Este un suflu de intensitate înaltă şi constantă, holosistolică, maximă în focarul mitral şi cu iradiere în axilă, iar uneori presternal, cum se întâmplă de exemplu în cazul unui prolaps de valvă mitrală posterioară. El poate lipsi la pacienţii cu VS dilatat şi sever deprimat („RM mută").

Pacienţii cu PVM au câteva particularităţi la examenul clinic: greutate corporală mică, habitus astenic, valori normale sau mici alte tensiunii arteriale sau uneori hipotensiune ortostatică, modificări toracice (scolioză, *pectus excavatum).* Auscultaţia este tipică şi a dat şi un alt nume PVM, „sindromul clic-suflu". Precoce după zgomutul 1 se auscultă un clic determinat de tensionarea bruscă a cordajelor tendinoase elongate şi a foiţelor mitrale ce prolabează, urmat adesea de un suflu mezotelesitolic. Odată ce RM devine severă, suflul capătă caracter holosisto!ic[4].

EXPLORĂRI PARACLINICE

1. *Ecografia cardiacă*

Ecocardiografia este metoda de elecţie pentru diagnosticul RM, stabilirea mecanismului şi a severităţii acesteia şi în cele din urmă a indicaţiei operatorii. *Ecocardiografia bidimensională (2D)* este recomandată de primă intenţie, ulterior putând completa evaluarea pacientului cu ajutorul ecografiei transesofagiene sau tridimensionale, ce pot aduce informaţii suplimentare legate mai ales de anatomia valvulară şi implicit, de posibilităţile terapeutice de reparaţie valvulară.

Ecocardiografia identifică modificările structurale valvulare, îngroşarea foiţelor mitrale, calcificările inelului mitral, prolapsul anumitor segmente, rupturile de cordaje mitrale, vegetaţiile sau modificările valvulare şi ale aparatului subvalvular tipic reumatismale la pacienţii cu RM primară.

În cazul RM secundare ischemice, evaluarea ecocardiografică confirmă etiologia ischemică prin evidenţierea lipsei modificărilor structurale valvulare şi prezenţa tulburărilor localizate/globale de cinetică VS. Examenul Doppler evidenţiază jetul de regurgitare orientat către foiţa care are mişcare restricţionată, spre deosebire de pacienţii care au RM prin prolaps de valvă mitrală, de exemplu, la care jetul este orientat în direcţia opusă valvei afectate.

Câteva particularităţi ecocardiografice în *RM acută:*

- AS şi VS pot avea dimensiuni normale; totuşi, ele pot fi dilatate la pacienţii cu RM preexistentă evenimentului acut;
- Fracţia de ejecţie a VS poate fi normală sau hiperdinamică, dar cu scăderea volumului-bătaie;
- Se pot identifica flail al valvei mitrale cu dezinserţie de muşchi papilar, dacă etiologia este ruptura ischemică de muşchi papilar, vegetaţii valvulare în cazul unui proces endocarditic.

Ecocardiografia este principala metodă de cuantificare a severităţii RM, utilizând mai

mulţi parametrii calitativi sau cantitativi (Tabelul 3)9.

Parametrii calitativi sunt intensitatea anvelopei fluxului regurgitant în examinarea Doppler continuu, refluxul sângelui în venele pulmonare ca semn indirect de severitate a RM.

Parametrii cantitativi sunt reprezentaţi de *vena contracta* (porţiunea cea mai îngustă a jetului ce intră în AS, calculată ca o medie din incidenţele de patru şi două camere), aria orificiului regurgitant şi volumul jetului regurgitant prin metoda PISA *(„proxymal isovolumetric surface area* ", zona de convergenţă a fluxului regurgitant, utilizând suprafeţe hemisferice cu aceeaşi viteză a fluxului de sânge pe măsură ce se apropie de orificiul regurgitant) (Figura 3).

Ghidurile au stabilit limite de două ori mai joase ale parametrilor cantitativi pentru severitatea RM ischemice, în princ1pim din două considerente: pe de o parte din cauza subestimării severităţii RM ischemice Uet excentric de RM şi/ sau disfuncţie de VS), iar pe de altă parte ca urmare a prognosticului mai rezervat al pacienţilor cu RM ischemică comparativ cu etiologia valvulară degenerativă (Tabelul 3)9. Rezultatele astfel obţinute se corelează cu cele obţinute prin evaluarea angiografică a severităţii RM [10].

Indiferent de etiologia RM, ecocardiografia trebuie să ofere şi detalii cu privire la impactul regurgitării asupra dimensiunilor cavităţilor cardiace, funcţiei VS şi VD, nivelul presiunii în artera pulmonară şi prezenţa altor valvulopatii concomitente. Toate aceste elemente sunt esenţiale în stabilirea indicaţiei şi a momentului operator, precum şi în alegerea tehnicii chirurgicale9. Limita de la care fracţia de ejecţie

TABELUL 3. **Parametrii ecocardiografici pentru evaluarea severităţii regurgitării mitrale.** (adaptat după[9] - Baumgartner H. et al, Ghid ESC/EACTS 201 7)

Regurgitarea mitrală severă		
Parametrii calitativi		
Morfologia valvulară	Flail valvular/ruptură de muşchi papilar/defect larg de coaptare	
Aspectul color al jetului regurgitant	Jet central foarte larg sau jet excentric ce aderă, se întoarce şi atinge peretele posterior al AS	
Semnal CW al jetului regurgitant	Dens/triunghiular	
Altele	Zonă largă de convergenţă[a]	
Parametrii semicantitativi		
Grosimea *vena contracta* (mm)	?.7 (>8 pentru biplan?	
Fluxul în venele din amonte[c]	Reflux sistolic in venele pulmonare	
Influx	Undă E dominantă ?.1,5 m/s[d]	
Altele	TVI mitral/TVI aortic >1,4	
Parametrii cantitativi	**Prag**	
EROA (mm^2)	?.40	20
Volum regurgitant (mL/bataie)	?.60	?.30
+ dilatarea cavităţilor cardiace	VS, AS	

AS = atriu stâng; *CW* = Doppler continuu; *EROA* = arie efectivă a orificiului regurgitant; *TVI* = integrală velocitate-timp; *VS* = ventricul stâng.

[a] La limita Nyquist de 50-60 emis.
[b] Pentru media din incidenţele de apical patru- şi două-camere.
[c] Cu excepţia altor situaţii (fibrilaţie atrială, presiune atrială crescută).
[d] În absenţa altor cauze de presiune crescută în AS şi a stenozei mitrale.

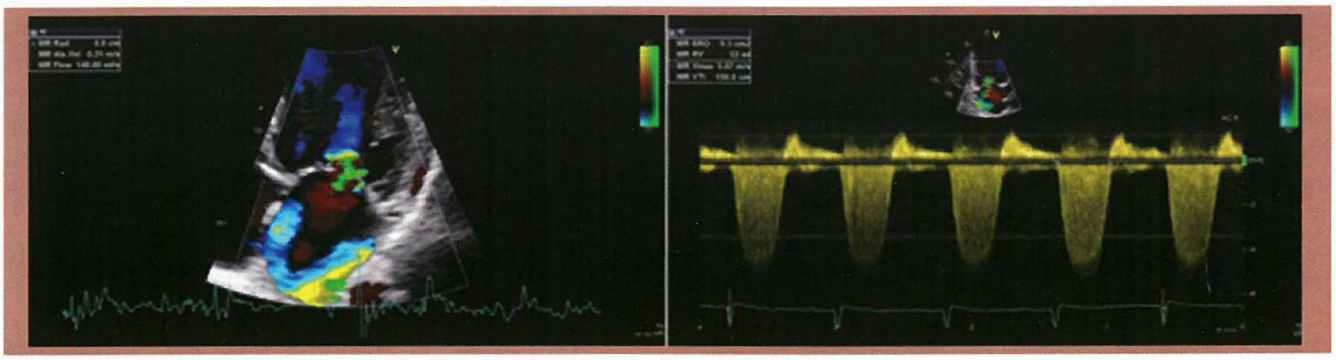


Figura 3. - Evaluarea severităţii RM prin măsurarea razei PISA, a ariei orificiului regurgitant (EROA) şi a volumului regurgitant la fiecare bătaie. Prag bazal al limitei Nyquist modificat în direcţia jetului regurgitant.

este considerată scăzută la aceşti pacienţi este de 60%. Tehnici mai noi de evaluare ecocardiografică pot fi utilizate pentru aprecierea mai nuanţată a contractilităţii miocardice, cum ar fi cuantificarea deformării miocardice prin tehnica de *speckle-tracking*.

Ecocardiografia tridimensională (3D) are potenţialul de a evalua cu mai mare acurateţe mecanismul RM şi volumele VS, putând fi de ajutor în alegerea tehnicii de reparaţie valvulară cu şansele cele mai mari de reuşită. Cu toate acestea, utilizarea ei de rutină în practică nu este încă recomandată de ghidurile actuale.

Ecografia transesofagiană este recomandată în cazul în care calitatea imaginilor transtoracice este suboptimală pentru o evaluare corectă a RM şi poate aduce informaţii suplimentare cu privire la morfologia valvulară, dimensiunile foiţelor şi inelului mitral, stabilirea momentului operator optim şi a posibilităţii de reparaţie valvulară. Ecografia transesofagiană este indicată în evaluarea protezelor valvulare sau la pacienţii cu suspiciune de afectare endocarditică a valvei mitrale. Ea ne oferă informaţii suplimentare cu privire la prezenţa şi dimensiunile vegetaţiilor, extensia infecţiei la nivelul altor valve, evidenţierea perforaţiilor de cuspe, a abceselor de inel sau a altor complicaţii ale endocarditei infecţioase, precum şi la monitorizarea evoluţiei pacienţilor sub tratament antibiotic. Ecografia transesofagiană intraoperatorie este recomandată pentru o mai bună caracterizare a anatomiei mitrale, pentru verificarea competenţei valvei mitrale după reparaţie şi evaluarea posibilelor complicaţii imediat postoperator[3].

2. *Radiografia pulmonară* arată de obicei semne tipice de edem pulmonar acut şi o siluetă cardiacă de dimensiuni normale în cazul **RM** acute. La pacienţii cu **RM** cronică, putem identifica cardiomegalie globală şi stază pulmonară, calcificări la nivelul inelului mitral (cel mai des inelul mitral posterior este afectat şi vizibil pe examinarea radiologică laterală) şi/sau aortic, în cazul etiologiei degenerative a valvulopatiei.

3. *Electrocardiograma* poate arăta semne de dilatare a AS şi fibrilaţie atrială secundară unei RM cronice. Hipertrofia de VD este un indicator al hipertensiunii pulmonare. La pacienţii cu RM acută putem identifica modificări tipice de infarct miocardic acut.

4. *Rezonanţa magnetică cardiacă,* standardul de aur pentru determinarea volumelor, masei şi fracţiei de ejecţie a VS şi identificarea cicatricilor miocardice, pare să capete un rol promiţător şi în evaluarea severităţii **RM** prin măsurarea volumului regurgitant[10]. Este indicată la pacienţii la care evaluarea ecocardiografică este neconcludentă sau în cazul neconcordanţei între simptomatologie şi datele de ecografie.

5. *Cateterismul cardiac* face parte din protocolul preoperator al pacienţilor cu boală coronariană cunoscută sau care au factori de risc cardiovasculari. Stenozele coronariene semnificative au indicaţie de revascularizare chirurgicală în acelaşi timp operator. Rareori ventriculografia este indicată pentru aprecierea severităţii RM, ea fiind contraindicată la pacienţii instabili cu RM acută.

6. *Testele de stres* pot fi utile în alegerea momentului operator, în funcţie fie de toleranţa la efort şi apariţia simptomelor, în cazul testului ECG de efort, fie de demascarea severităţii unei RM subestimate la repaus în cazul e ocardiografiei de stres[6]. Evaluarea ecocardiografică a variaţiei RM ischemice în timpul testului de stres are la bază natura dinamică a acesteia, în funcţie de condiţiile de pre- şi postsarcină, precum şi de contractilitatea VS. Există mai multe metode ce pot fi aplicate: (1) în timpul administrării de dobutamină; (2) după efectuarea testului pe covor rulant sau bicicletă ergonomică sau (3) ecografie chiar în timpul testului de efort pe o bicicletă înclinată dedicată- testul cel mai apropiat de realitate, care evaluează continuu schimbările în dinamică ale RM prin parametrii cantitativi, tulburările de cinetică globală şi regională VS, evidenţierea miocardului ischemic sau viabil. Apariţia simptomelor, capacitatea scăzută de efort, agravarea RM, rezerva contractilă limitată, creşterea presiunii arteriale pulmonare în timpul testului de stres ajută la stabilirea diagnosticului, oferă informaţii prognostice şi identifică pacienţii care ar putea beneficia de intervenţie chirurgicală valvulară [11].

Diagnosticul diferenţial se face clinic pe baza caracterelor suflului şi se confirmă în final pe datele ecocardiografice. Clinic, suflul sistolic de RM poate fi confundat cu cel produs de stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, dacă jetul de RM este orientat anterior către rădăcina aortei, aşa cum se întâmplă în prolapsul de valvă mitrală posterioară (dar suflul de stenoză aortică este mai rugos şi se transmite la nivelul carotidelor); defect septal ventricular (dar acesta iradiază mai degrabă pe toată aria presternală); insuficienţă tricuspidiană (mai bine audibil parasternal drept)[4].

ISTORIA NATURALĂ ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia pacienţilor cu RM variază în funcţie de mecanismul de apariţie şi severitatea acesteia. Pacienţii cu *RM primară* uşoară rămân o lungă perioadă asimptomatici. Doar o mică parte din aceştia evoluează către RM severă, de obicei ca urmare a apariţiei unor complicaţii. Evoluţia naturală a RM severe este destul de dificil de apreciat, ca urmare a îndrumării pacienţilor către intervenţie chirurgicală. Urmărind bolnavii care au refuzat corecţia chirurgicală a RM, s-a observat că supravieţuirea la 5 ani este de numai 30%[4].

Pacientii care asociază fibrilatie atrială au un prognostic mai prost comparativ cu cei care se află în ritm sinusal. De aceea, instalarea fibrilaţiei atriale este o indicaţie în plus pentru recomandarea intervenţiei chirurgicale[9].

RM ischemică însoţeşte aproximativ jumătate din cazurile de infarct miocardic acut. RM moderat-severă a fost raportată la 10-12% din aceştia şi s-a însoţit de o rată de 3 ori mai mare de insuficienţă cardiacă şi o creştere de 1,6 ori a mortalităţii la 5 ani. Chiar şi RM uşoară ischemică s-a dovedit a fi un predictor independent de evenimente cardiovasculare, pacienţii respectivi având un risc de 2 ori mai mare de mortalitate[6].

TRATAMENT

Abordarea modernă a pacienţilor cu RM se bazează pe stabilirea etiologiei, mecanismului fiziopatologic şi severităţii regurgitării, prezenţa fibrilaţiei atriale şi pe posibilităţile de reparaţie sau înlocuire valvulară mitrală.

1. **Măsurile generale** au un rol limitat în planul de tratament al pacienţilor cu RM. Efortul fizic se stabileşte individual, în raport cu severitatea RM şi simptomatologia pacientului.

2. **Tratamentul farmacologic**

Regurgitarea mitrală acută

Scopul tratamentului medicamentos în contextul apariţiei acute a RM este reducerea post- şi a presarcinii, cu stabilizarea pacientului până la momentul operator. Se pot administra nitroprusiat de sodiu, nitroglicerină sau diuretice intravenos, dacă valorile tensiunii arteriale permit. Agenţii inotrop pozitivi, de exemplu dobutamina, sau montarea unui balon de contrapulsaţie aortică pot fi indicate la pacienţii hipotensivi, instabili, pentru reducerea presarcinii şi a volumului regurgitant, creşterea volumului bătaie şi stabilizarea pacientului în aşteptarea intervenţiei chirurgicale.

TABELUL 4. **Ţinta INR pentru protezele mecanice** (adaptat după9 - Baumgartner H. et al, Ghid ESC/EACTS 2017)

Trombogenicitatea protezei	Factori de risc ce ţin de pacient"	
	[illegible]	[illegible]
Scazutăb	2,5	3,0
Mediec	3,0	3,5
Ridicatăd	3,5	4,0

INR = rata internaţională normalizată; *FEVS* = fracţia de ejecţie a ventriculului stâng.

a Înlocuire valvulară mitrală sau tricuspidiană; istoric de tromboembolism; fibrilaţie atrială; stenoză mitrală de orice grad; FEVS <35%.

b Carbomedics, Medtronic Hali, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon.

c Alte valve bidisc pentru care datele sunt insuficiente.

d Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards- cu bilă *(ball-cage),* Bjork-Shiley şi alte valve de tip monodisc.

Regurgitarea mitrală cronică

La pacienţii asimptomatici, rolul medicaţiei este limitat.

În contrast însă, bolnavii cu RM care asociază dilatare şi/sau disfuncţie de VS beneficiază în urma tratamentului cu *inhibitori de enzimă de conversie, diuretice, vasodilatatoare.* Diureticele de ansă sunt utile mai ales la pacienţii cu dispnee de efort sau nocturnă. Menţinerea unei frecvenţe ventriculare adecvate la pacienţii cu fibrilaţie atrială cu ritm rapid poate ameliora fenomenele de insuficienţă cardiacă, prin asociere de *betablocant* şi *digitală* la nevoie.

Tratamentul anticoagulant oral trebuie recomandat tuturor pacienţilor care asociază fibrilaţie atrială permanentă/paroxistică sau stenoză mitrală semnificativă, după evaluarea corectă a riscurilor ischemic şi hemoragic. Un risc hemoragic mare nu trebuie să priveze obligatoriu aceşti pacienţi de tratament anticoagulant, ci mai degrabă trebuie privit ca un semnal de evaluare şi de corectare a factorilor care determină acest risc mai mare de sângerare.

Anticoagulantele orale directe sunt contraindicate la pacienţii cu stenoză mitrală semnificativă, proteze biologice în primele 3 luni postoperator şi la cei cu proteze mecanice toată viaţa. Ţinta INR trebuie stabilită în funcţie de caracteristicile protezei şi de riscurile pacientului (Tabelul 4)9.

Profilaxia antibiotică este recomandată în timpul intervenţiilor stomatologice care implică manipularea gingivală sau a regiunii periapicale dentare sau în cazul perforaţiei mucoasei bucale, la pacienţii care au cel mai mare risc de endocardită, şi anume pacienţii cu proteze valvulare, reparaţie valvulară care conţine material protetic sau la cei cu istoric de endocardită infecţioasă12_

3. **Momentul operator/intervenţional**

Decizia de corecţie chirurgicală sau intervenţională a RM depinde mai mulţi factori: simptomatologia pacientului şi impactul hemodinamic al RM, mecanismul şi severitatea acesteia, precum şi probabilitatea de reparaţie valvulară. Factorii asociaţi, de exemplu coexistenţa bolii coronariene cu potenţial de revas-

TABELUL 5 **Indicaţii pentru intervenţiile valvulare mitrale în regurgitarea mitrală severă primară** (adaptat după9 - Baumgartner H. et al, Ghid ESC/EACTS 2017)

Recomandări	Clasaa	Nivelb
Reparaţia valvulară mitrală ar trebui să fie tehnica preferată atunci când rezultatele se aşteaptă să fie durabile.	I	C
Chirurgia este indicată la pacienţii simptomatici cu FEVS >30%.	I	B
Chirurgia este indicată la pacienţii asimptomatici cu disfuncţie VS (diametru telesistolic VS 2:45 mm[c] şi/-sau FEVS :'.::60%)	I	B
Chirurgia ar trebui considerată la pacienţii asimptomatici cu funcţie VS păstrată (diametrul telesistolic VS <45mm şi FEVS >60%) şi fibrilaţie atrială secundară insuficienţei mitrale sau hipertensiune pulmonară[d] (presiune sistolică în artera pulmonară în repaus >50 mmHg).	IIa	B
Chirurgia ar trebui considerată la pacienţii asimptomatici cu FEVS păstrată (>60%) şi diametru telesistolic VS 40-44 mm[c] atunci când reparaţia mitrală durabilă este fezabilă, riscul chirurgical este scăzut, reparaţia este efectuată într-un centru dedicat valvulopatiilor şi este prezent cel puţin unul din următoarele criterii: • Fiai! valvular • Dilatare semnificativă a AS (index de volum 2:60 mL/m^2 suprafaţă corporală) în ritm sinusal	IIa	C
Reparaţia valvulară mitrală ar trebui considerată la pacienţii simptomatici cu disfuncţie severă de VS (FEVS <30% şi/sau diametrul telesistolic VS >55mm) refractari la tratamentul medicamentos, atunci când probabilitatea de succes a reparaţiei este mare şi comorbidităţile puţine.	IIa	C
Înlocuirea valvulară mitrală ar putea fi luată în considerare la pacienţii simptomatici cu disfuncţie severă de VS (FEVS <30% şi/sau diametrul telesistolic VS >55 mm) refractari la tratamentul medicamentos, atunci când probabilitatea de succes a reparaţiei este mică şi comorbidităţile puţine.	IIb	C
Reparaţia mitrală percutană *„edge-to-edge"* ar putea fi luată în considerare la pacienţii cu regurgitare mitrală severă primară simptomatici care sunt eligibili din punct de vedere al criteriilor ecocardiografice şi care sunt consideraţi inoperabili sau la risc chirurgical înalt de echipa medicală, evitând intervenţiile inutile.	IIb	C

a Clasa de recomandare.
b Nivelul de evidenţă.
c Valorile limită se referă la adulţi de talie medie şi necesită ajustare la pacienţii de talie mică sau mare.
d Dacă presiunea sistolică în artera pulmonară este singura indicaţie pentru chirurgie, această valoare ar trebui confirmată prin măsurători invazive.

cularizare chirurgicală, joacă un rol important în alegerea tehnicii reparatorii.

Regurgitarea mitrală acută reprezintă o urgenţă medicală şi chirurgicală. Majoritatea pacienţilor necesită intervenţie chirurgicală în cel mai scurt timp, în funcţie şi de etiologia RM.

Astfel, pacienţii care dezvoltă RM acută prin *ruptura nonischemică de cordaje* beneficiază cel mai adesea de reparaţie valvulară mitrală, având o mortalitate mai scăzută şi o supravieţuire mai mare pe termen lung comparativ cu înlocuirea valvulară mitrală[9].

RM acută apărută în contextul unei *endocardite infecţioase* are indicaţie conform ghidurilor actuale de rezolvare chirurgicală urgentă, în câteva zile de la diagnostic, mai ales atunci când se însoţeşte de insuficienţă cardiacă, unul din cei mai puternici predictori de mortalitate. Evaluarea intraoperatorie a extensiei infecţiei stabileşte posibilitatea de repara-

re valvulară. Distrucţiile masive şi infecţiile necontrolate necesită uneori excizia largă a ţesuturilor afectate şi înlocuirea valvulară cu o proteză, biologică sau mecanică[12].

Regurgitarea mitrală acută secundară *ischemiei* postero-inferioare poate uneori fi ameliorată semnificativ de revascularizarea miocardică percutană prin restabilirea cineticii şi favorizare apoziţiei şi coaptării foiţelor mitrale. În cazul rupturii de muşchi papilar, mortalitatea operatorie este de 50%, însă ajunge doar cu tratament medical până la 75% în 24 de ore şi la 95% în 2 săptămâni după ruptura completă de muşchi papilar. Ruptura incompletă de muşchi papilar permite uneori stabilizarea pacientului şi amânarea intervenţiei chirurgicale până la 6-8 săptămâni, pentru a evita suturile dificile într-un ţesut necrotic[13].

Regurgitarea mitrală cronică

Indicaţiile de intervenţie chirurgicală la aceşti pacienţi variază în funcţie de etiologia RM.

a). *RM severă cronică primară*

Indicaţiile de corecţie chiurgicală sau intervenţională a RM severe cronice primare sunt detaliate în Tabelul 59_

Studiile care au urmărit evoluţia postoperatorie a pacienţilor cu RM primară au demonstrat faptul că supravieţuirea pe termen lung a fost mai mică la cei care erau deja simptomatici preoperator. Astfel, ghidurile recomandă acum corectarea chirurgicală a RM primare mai devreme, înainte de apariţia simptomelor, mai ales la cei care sunt candidaţi buni pentru reparaţie mitrală[4], 9_ Au fost descrişi câţiva *parametri clinci şi ecografici de prognostic nefavorabil postoperator* la pacienţii cu RM severă primară. Identificarea lor stabileşte indicaţia operatorie încă din stadiile asimptomatice: fracţia de ejecţie a VS S60%; diametrul telesistolic al VS ?:45 mm; instalarea fibrilaţiei atriale; presiunea sistolică în artera pulmonară ?:50 mmHg; diametrul telesistolic al VS 40-44 mm pentru pacienţii cu flail de valvă mitrală; dilatare semnificativă de AS, chiar în prezenţa ritmului sinusal.

Reparaţia versus înlocuire valvulară mitrală

La ora actuală, reparaţia valvulară mitrală este de preferat înlocuirii valvulare cu o proteză ori de câte ori este fezabil din punct de vedere al tehnicii chirurgicale, cu scopul de a păstra integritatea geometriei VS şi de a evita complicaţiile protezării valvulare.

Astfel, s-a demonstrat că secţionarea cordajelor mitrale şi întreruperea legăturii dintre aparatul mitral şi VS induce disfuncţie VS şi creşterea mortalităţii pe termen scurt şi lung. De aceea, se preferă reparaţia mitrală, dacă acest lucru este posibil. În caz contrar, se recomandă păstrarea muşchilor papilari şi sutura cordajelor care nu sunt sever calcificate sub inelul protezei, menţinând astfel integritatea geometriei VS în ciuda înlocuirii valvulare[14].

În plus, protezarea valvulară creşte riscul de complicaţii legate direct de proteză: risc de trombembolism sau hemoragie secundar tratamentului anticoagulant pe durata întregii vieţi la protezele mecanice; risc de degradare a protezelor biologice; risc de endocardită infecţioasă indiferent de tipul de proteză ales[4].

Reparaţia mitrală durabilă este esenţială pentru evoluţia acestor pacienţi. Există doi factori care cresc şansele unei reparaţii de succes: anatomie valvulară favorabilă (prolaps al unui segment valvular, mai ales posterior) şi efectuarea intervenţiei în centre de chirurgie cu mare experienţă şi număr mare de pacienţi. RM reumatismală sau printr-un prolaps extins şi complex, prezenţa calcificărilor valvulare şi de inel mitral scad şansele de a obţine o reparaţie de bună calitate şi se soldează de obicei cu protezarea valvulară.

b). *RM severă cronică secundară*

Decizia operatorie în cazul pacienţilor cu RM secundară este mult mai dificilă comparativ cu RM primară. Deşi apariţia RM secundare agravează prognosticul pacienţilor, corecţia ei chirurgicală nu a fost urmată de creşterea supravieţuirii acestora[6]. Mai mult decât atât, indicaţiile operatorii la pacienţii fără opţiune de revascularizare miocardică concomitentă sunt şi mai restrictive, ca urmare a

TABELUL 6 **Indicaţii pentru intervenţiile valvulare mitrale în regurgitarea mitrală severă cronică secundarăa** (adaptat după9 Baumgartner H. et al, Ghid ESC/EACTS 2017)

Recomandări	Clasab	Nivelc
Chirurgia este indicată la pacienţii cu regurgitare mitrală severă secundară care beneficiază de bypass coronarian şi au FEVS >30%.	I	C
Chirurgia ar trebui considerată la pacienţii simptomatici cu regurgitare mitrală severă secundară, FEVS <30%, dar cu posibilitate de revascularizare şi dovadă a viabilităţii miocardice.	IIa	C
Când revascularizarea nu este indicată, chirurgia ar putea fi luată în considerare la pacienţii cu regurgitare mitrală severă secundară şi FEVS >30% care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale optime (inclusiv terapie de resincronizare, dacă este indicată) şi care au un risc scăzut chirurgical.	IIb	C
Când revascularizarea nu este indicată şi riscul chirurgical nu este scăzut, o procedură de reparaţie mitrală percutană ar putea fi luată în considerare la pacienţii cu regurgitare mitrală severă secundară şi FEVS >30% care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale optime (inclusiv terapie de resincronizare, dacă este indicată) şi care au o morfologie valvulară favorabilă ecografic, evitând inutilitatea procedurii.	Ub	C
La pacienţii cu regurgitare mitrală severă secundară ş, FEVS <30% care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale optime (inclusiv terapie de resincronizare, dacă este indicată) şi care nu au nicio opţiune pentru revascularizare, echipa medicală ar putea considera o procedură de reparaţie mitrală percutană după o evaluare atentă pentru implantarea unui dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac, în funcţie de caracteristicile fiecărui pacient în parte.	IIb	C

FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului stâng.
a Vezi secţiunea de cuantificare a RM secundare, care trebuie întotdeauna efectuată sub tratament optim,
b Clasa de recomandare,
c Nivelul de evidenţă.

mortalităţii crescute, riscului de reapariţie a RM şi lipsei de dovezi în ceea ce priveşte ameliorarea supravieţuirii. Mai jos sunt prezentate recomandările ghidurilor actuale de intervenţie chirurgicală sau inteveţională la pacienţii cu RM cronică secundară (Tabelul 6)[9].

Reparaţie versus înlocuire valvulară mitrală

Similar pacienţilor cu RM primară, ghidurile recomandă de preferinţă reparaţia mitrală, dacă aceasta este fezabilă. Tehnica standard disponibilă în prezent este *anuloplastia restrictivă cu inel,* cu scopul atât de micşorare, dar şi de refacere a geometriei inelului mitral, creşterea coaptării foiţelor mitrale şi astfel dispariţia RM. Uneori sunt necesare tehnici combinate, care se adresează mecanismului complex al RM secundare. De aceea pot fi luate în considerare şi metode care să corecteze restricţia severă de cordaje, cum ar fi secţionarea acestora şi implantarea de *neocordaje, realocarea muşchilor papilari* etc. Pacienţii care au însă caracteristici ecografice nefavorabile pentru reparaţie mitrală sau la care această încercare a eşuat, vor beneficia de implantarea unei proteze mitrale.

Indiferent de etiologia RM, alegerea tipului de proteză, mecanică sau biologică, se bazează pe cântărirea beneficiilor şi a riscurilor asociate fiecăreia dintre ele, precum şi pe preferinţa pacientului. Protezele mecanice au avantajul durabilităţii mai mari faţă de cele biologice, dar dezavantejele determinate de tratamentul anticoagulant oral cu antivitamine K toată viaţa. Protezele biologice mitrale ar trebui luate în considerare la pacienţii peste 70 de ani sau cu o speranţă de viaţă mai mică decât durabilitatea estimată a protezei, la cei cu risc crescut de sângerare sau la femeile ce plănuiesc să rămână însărcinate[9].

Tehnici intervenţionale

- *Reparaţia mitrală prin inserţia unui clip mitral pe cale percutană (tehnica „edge-to-edge")* poate fi o variantă de tratament pentru pacienţii cu RM severă şi risc mare chirurgical, care se menţin simptomatici în ciuda tratamentului medical. Este o procedură care s-a dovedit sigură, eficientă şi durabilă la pacienţii cu RM severă şi risc operator înalt refuzaţi pentru intervenţie chirurgicală. Deşi rata de recurenţă a RM la 5 ani este mai mare comparativ cu reparaţia chirurgicală, simptomatologia este semnificativ ameliorată, iar dimensiunile VS sunt mai mici[15]. Date publicate foarte recent confirmă eficienţa şi siguranţa acestei tehnici la pacienţii cu RM secundară semnificativă care au continuat să fie simptomatici din punct de vedere al insuficienţei cardiace, în ciuda tratamentului medical maximal'[16].

- *Terapia de resincronizare cardiacă prin stimulare biventriculară* poate ameliora simptomatologia la pacienţii cu fenomene de insuficienţă cardiacă de clasa III sau IV NYHA persistente în ciuda tratamentului farmacologic, fracţie de ejecţie a VS :S35% şi bloc major de ram stâng. Remodelarea VS favorizează realocarea muşchilor papilari, cu îmbunătăţirea coaptării foiţelor mitrale şi reducerea în consecinţă a gradului de RM[17].

BIBLIOGRAFIE Stenoza mitrală

1. Ginghină C, Călin A. Stenoza mitrală. În Ginghină C. Mic Tratat de Cardiologie. Editura Academiei Române. Ed 2017;535-51.
2. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of heart disease. Heart 2000;83:721-5.
3. Vahanian A. Mitral stenosis. In Camm AJ, Liischer TF, Maurer G, Serruys PW ESC CardioMed (3 Ed.). Oxford Medicine Online. DOI: IQ.1093/med/9780198784906.001.0001.
4. Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis. An exercise echocardiographic study. Circulation 2001; 102:2378-84.
5. Remetz MS, Cleman MW, Cabin HS. Pulmonary and pleural complications of cardiac disease. Clin Chest Med 1989;10:545-59.
6. Baumgartner H, Hung J, Berenejo J, Chambers BJ, Edvardesen T. Recomrnendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:372-92.
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinica) practice. Eur J Echocardiogr 2009; 1Q 1-25.
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, DeBonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2017;3 8(36):2739-91.
9. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988;60: 299-308.
10. Jung B, Cornier B, Ducimetre P, Porte JM, Nallet O, et al. Immediate results of percutaneous mitral commisurotomy. A predictive model on a series of 1514 patients. Circulation 1996;94:2124-30.
11. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, et al. The echo score revisited: impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for mitral stenosis patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. Circulation 2014;129:886-95.
12. Helvacioglu F, Yildirimturk O, Duran C, Yurdakul S, Tayyareci Y, et al. The evaluation of mitral valve stenosis: comparison of transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014; 15: 164-9.
13. Abramovitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annular calcification J Am Coli Cardio! 2015;66:1934-41.
14. lung B, Nicoud-Houel A, Fondard O, Hafid A, Haghighat T et al. Temporal trends in pereu-

taneous mitral commissurotomy over a 15-year period. Eur Heart J 2004;25:701-7.
15. Badheka AO, Shah N, Ghatak A, Patel NJ, Chothani A, et al. Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective. Am J Med 2014;127:1126 e1-12.
16. Bouleti C, lung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years. Development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. Circulation 2012;125:2119-27.
17. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom_lundquist C, Cifkova R, et al. 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy. The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2018;39:3165-41.

BIBLIOGRAFIE Regurgitarea Mitrală

I. Călin A, Ginghină C. Regurgitarea mitrală. În Ginghină C. Mic Tratat de Cardiologie. Editura Academiei Române. Ed 2017;553-77.
2. Ancona R, Pioto SC. Mitral valve incompetence: epidemiology and causes. E-journal of cardiology practice 2018:16(11).
3. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet 2009;373(9672): 1382-94.
4. Otto CM and Bonow RO. Valvular Heart Disease. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonnow RO. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine- Ioth edition. Elsevier Saunders. 2015;1446-523.
5. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse. New insights into disease progression, genetics, and molecular basis. Circulation 2014;129(21):2158-70.
6. Vinereanu D, Ciobanu AO. Update on the assessment of severity and management of chronic mitral regurgitation. J Transl Med Res 2016;21(4):5-9.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwinlll JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, SundtlllTM, Thomson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinica) Practice Guidelines. Circulation 2017; 135(25):e 1159-95.
8. Pierard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. N Engl J Med 2004;351(16):1627-34.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Mufioz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38:2739-91.
10. Thavendiranathan P, Phelan D, Thomas JD, Flamm SD, Marwick TH. Quantitative assessment of mitral regurgitation. Validation of new techniques. J Am Coli CardioI. 2012; 60(16): 1470-83.
11. Lancellotti P, Dulgheru R and Pierard LA. Secondary mitral valve regurgitation: Dynamic stress evaluation of secondary mitral regurgitation. In: Fattouch K, Lancellotti P, Angelini G. (eds) Secondary Mitral Valve Regurgitation. Springer, London 2015;41-7.
12. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, De! Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska- Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, Document R, Eroi C, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L,. Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donai E, Drexel . H, Flachskampf FA, Hali R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M,. Leite-Moreira AF, Lip GY, Mestres CA, Piepoli MF, Punjabi PP, Rapezzi C, Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of lnfective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015;36(44):3075-128.
13. lung B. Management of ischaemic mitral regurgitation. Heart 2003 ;89(4):459-64.

14. Rozich JD, Carabello BA, Usher BW, Kratz JM, Bell AE, Zile MR. Mitral valve replacement with or witbout chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. Mechanisms for differences in postoperative ejection performance. Circulation 1992;86(6): 1718-26.
15. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansobn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L, EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. J Am Coli Cardio! 2015;66 (25):2844-54.
16. G.W. Stone, J.A. Lindenfeld, W.T. Abraham, S. Kar, D.S. Lim, J.M. Mishell, B. Whisenant, P.A. Grayburn, M. Rinaldi, S.R. Kapadia, V. Rajagopal, I.J. Sarembock, A. Brieke, S.O. Marx, D.J. Cohen, N.J. Weissman, □and M.J. Mack, for the COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients witb Heart Failure. N Engl J Med 2018;379:2307-18.
17. Vinereanu D. Mitral regurgitation and cardiac resynchronization therapy. Echocardiogr 2008; 25(1 O).

CAPITOLUL

11

Valvulopatiile aortice

Stenoza aortică valvulară 225
Etiologie şi patogeneză 225
Fiziopatologie 226
Tablou clinic 227
Istoria naturală şi urmărirea bolnavilor 234
Tratament 234
Regurgitarea aortică 240
Regurgitarea aortică cronică 241
Etiopatologie şi patogeneză 241
Fiziopatologie 242
Tablou clinic 243
Istoria naturală şi urmărirea bolnavilor 248
Regurgitarea aortică acută 251
Bibliografie 253

STENOZA AORTICĂ VALVULARĂ

În stenoza aortică valvulară (SA) deschiderea incompletă a valvei aortice determină obstrucţie la ejecţia ventriculului stâng. Scleroza aortică este caracterizată de cuspe valvulare îngroşate şi calcificate care nu determină obstructie valvulară semnificativă hemodinamic.

Alt stenoze aortice în care obstrucţia nu se produce la nivelul valvei aortice sunt stenozele aortice congenitale subvalvulară şi supravalvulară. În cardiomiopatia hipertrofică obstructivă obstrucţia tractului de ejecţie ventricular este dinamică.

SA reprezintă un sfert din bolile valvulare cronice şi apare mai frecvent la vârstnici, fiind precedată de scleroză aortică [1]. Se estimează că prevalenţa SA va creşte de două-trei ori în viitor odată cu îmbătrânirea populaţiei.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

Cele mai frecvente cauze de SA sunt SA degenerativă pe valvă tricuspidă, SA pe valva bicuspidă şi SA reumatismală.

SA calcificată pe valvă tricuspidă apare după vârsta de 60 de ani. Cuspele valvulare sunt îngroşate, rigide şi calcificate, uneori cu fuziune comisurală. Degenerarea şi calcificarea valvulară sunt procese active, asemănătoare partial cu ateroscleroza deoarece au factori de ris comuni, patogeneză asemănătoare şi se asociază frecvent cu boala cardiacă ischemică. Progresia sclerozei către SA este un proces continuu în care inflamatia are un rol central. Remodelarea şi fibroza v'alvulară sunt determinate de lipoproteinele aterogene, de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi de infiltrarea tesutului valvular cu macrofage, monocite si limfocite T care sintetizează metaloprotein ze şi alţi factori proinflamatori[2]. Procesul de calcificare al valvei aortice este însă un proces activ asemănător cu neo-osteogeneza. Osteoblaştii derivaţi din miofibroblaşti determină osificare valvulară prin mai multe căi celulare specifice de semnalizare[3]. Polimorfismul genetic al receptorilor de vitamină D, al interleukinei-1 Q, receptorilor de estrogeni şi creşterea lipoproteinelor sunt factori genetici

care alături de agregarea familială contribuie la apariţia SA[4].

SA pe valvă bicuspidă. În bicuspidia aortică fuziunea comisurilor determină formarea unui orificiu valvular central. O treime dintre persoanele cu bicuspidie aortică vor dezvolta SA printr-un proces accelerat de degenerare valvulară datorat distribuţiei neuniforme a stresului mecanic la nivelul celor două cuspe. Bicuspidia aortică se poate asocia cu dilatarea aortei ascendente prin aortopatie, un proces degenerativ al tunicii aortice medii. Coarctaţia de aortă şi/sau alte boli congenitale obstructive ale cordului stâng se pot asocia cu bicuspidia aortică.

În *SA reumatismală* se produce fuziunea comisurilor şi îngroşarea şi retracţia cuspelor. SA se însoţeşte de regurgitare aortică şi afectarea valvei mitrale.

Boala Paget, osteoporoza, dializa renală, bolile metabolice şi *lupusul eritematos sistemic* sunt cauze mai rare de SA.

FIZIOPATOLOGIE

Scăderea ariei orificiului valvular la o treime din valoarea normală determină apariţia unui gradient de presiune între ventriculul stâng şi aortă. Gradientul de presiune depinde de aria valvulară aortică, dar şi de alţi factori: debitul cardiac, rezistenţele vasculare periferice şi contractilitatea ventriculară. Scăderea debitului cardiac sau a funcţiei sistolice ventriculare diminuă gradientul, chiar dacă SA este strânsă.

Ventriculul stâng se adaptează la creşterea postsarcinii prin contractilitate crescută şi prelungirea ejecţiei pentru a genera o presiune intraventriculară mai mare decât presiunea din aortă. Cresc astfel presiunea în peretele ventricular (stress-ul parietal) şi consumul miocardic de oxigen. Adaptarea ventriculului se face prin hipertrofie concentrică (HVS) care se dezvoltă progresiv pe măsură ce SA progresează şi care normalizează presiunea parietală, menţinându-se astfel funcţia sistolică ventriculară şi debitul cardiac. La unii bolnavi HVS este excesivă şi se asociază cu disfuncţie diastolică şi fibroză miocardică, cavitatea ventriculară este mică, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este păstrată, iar debitul transvalvular este scăzut.

Funcţia sistolică ventriculară evaluată prin FEVS se menţine mult timp în limite normale, deşi funcţia contractilă este frecvent scăzută. Funcţia sistolică longitudinală care este determinată de contracţia fibrelor subendocardice, mai susceptibile la ischemie, este afectată precoce. Factorii care contribuie la disfuncţia sistolică sunt severitatea SA, asocierea hipertensiunii arteriale (HTA), severitatea HVS, ischemia şi fibroza miocardică. La unii bolnavi cu SA, HVS nu este adecvată pentru a normaliza stresul parietal, iar postsarcina în exces determină scăderea contracţiei ventriculare. La aceşti bolnavi scăderea FEVS este consecinţa neadaptării ventriculare la creşterea cronică a postsarcinii *(afterload mismatch).* La alţi bolnavi cu SA-funcţia sistolică şi FEVS sunt reduse datorită scăderii contracţiei miocardice intrinseci prin ischemie şi fibroză miocardică. FEVS scăzută ca urmare a nepotrivirii postsarcinii se ameliorează mai mult după protezare valvulară decât FEVS scăzută prin reducerea contractilităţii miocardice intrinseci.

Ischemia miocardică din SA se datorează dezechilibrului dintre necesarul şi aportul de oxigen. Consumul de oxigen creşte datorită presiunii intramiocardice mari în sistolă şi a ejecţiei prelungite, iar rezerva scăzută de flux coronarian reduce aportul de oxigen. Ischemia este localizată predominant subendocardic şi se datorează gradientului de perfuzie coronarian determinat de presiunea telediastolică crescută, de scurtarea diastolei şi de reducerea densităţii capilare. Ischemia miocardică este precipitată de efort şi/sau de boli care cresc consumul de oxigen. Stenoza coronarelor epicardice se asociază frecvent cu SA şi contribuie la apariţia ischemiei.

Disfuncţia diastolică este consecinţa hipertrofiei miocitare şi, în stadiile avansate, a

fibrozei miocardice. Ventriculul rigid se destinde mai greu, iar umplerea ventriculară se face predominant în telediastolă, determinând creşterea presiunii telediastolice ventriculare. Contracţia atrială are o contribuţie importantă la umplerea ventriculară. Dispariţia pompei atriale în fibrilaţia atrială scade umplerea ventriculară şi debitul cardiac şi determină deteriorare hemodinamică cu creşterea presiunii în venele şi în capilarul pulmonar. Asocierea frecventă a HTA la vârstnici creşte suplimentar postsarcina şi determină ca HVS şi disfuncţia diastolică să fie mai severe.

În SA avansată asociată cu disfunctie ventriculară stângă cresc presiunile diastolice din ventriculul stâng, în atriul stâng, în capilarul pulmonar şi pot apărea hipertensiunea arterială pulmonară şi disfunctia cardiacă dreaptă.

TABLOU CLINIC

Simptome

Bolnavii cu SA strânsă sunt mult timp asimptomatici. Apariţia simptomelor detemină scăderea supravieţuirii în absenţa înlocuirii valvulare.

Dispneea si astenia fizică de efort apar progresiv şi insidios. Adeseori bolnavii afirmă că sunt asimptomatici, dar de fapt işi reduc activitatea fizică pentru a evita simptomele. Dispneea se datorează congestiei venoase pulmonare la efort, iar astenia fizică apare prin creşterea inadecvată a debitului cardiac. Două treimi dintre bolnavii cu SA strânsă au *angină pectorală de efort* fără să coexiste stenoze ale coronarelor epicardice. Stenozele coronariene semnificative se asociază SA la peste jumătate dintre bolnavi. *Sincopa* este prezentă la o treime din bolnavii cu SA. Sincopa de efort apare prin hipotensiunea arterială indusă de vasodilataţia periferică necompensată de creşterea debitului cardiac prin valva stenotică. Sincopa de repaus este de cele mai multe ori aritmică. *Moartea subită* prin aritmii maligne, care este o complicaţie rară la bolnavii cu SA strânsă asimptomatici, devine mai frecventă când apar simptomele.

Dispneea de repaus, dispneea paroxistică nocturnă, ortopneea şi edemul pulmonar acut apar tardiv în evoluţia SA şi pot fi precipitate de tahiaritmii (fibrilaţie atrială). Blocurile atrioventriculare se datorează extensiei calcificărilor valvulare aortice la nivelul sistemului de conducere. Hipertensiunea arterială pulmonară şi insuficienţa cardiacă dreaptă apar tardiv în evoluţia SA.

Examenul cardiovascular

Şocul apexian este susţinut şi se poate însoţi de o pulsaţie presistolică echivalentă zgomotului 4. Freamătul sistolic poate însoţi suflul de ejecţie şi se palpează în spaţiul II parasternal drept.

Elementul caracteristic al SA la auscultaţie este suflul sistolic de ejecţie din focarul aortic. Suflul este crescendo-descrescendo, apare după zgomotul 1 şi se termină înainte de zgomotul 2. Intensitatea maximă a suflului se deplasează către mezo-telesistolă pe măsură ce SA devine mai strânsă. Suflul sistolic se ascultă în spaţiul 2 intercostal drept, este aspru, intens, de tonalitate joasă şi iradiază suprasternal şi spre vasele gâtului. Uneori suflul iradiază către apex şi are timbru muzical, asemănător cu suflul de regurgitare mitrală de care trebuie diferenţiat (fenomen Gallavardin). Intensitatea suflului nu se corelează cu severitatea SA. În SA foarte strânsă sau în SA cu debit transvalvular scăzut datorat disfuncţiei sistolice suflul diminuă până la dispariţie. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă de cauză incertă care este refractară la tratament şi la care debitul cardiac este scăzut trebuie exclusă SA strânsă.

Componenta aortică a zgomotului 2 este diminuată sau absentă. În SA strânsă cu disfuncţie sistolică ventriculară poate apărea dedublarea paradoxală a zgomotului 2 datorită ejecţiei prelungite ventriculare. Clicul de ejectie

valvular din stenozele aortice congenitale sau reumatismale este semn de mobilitate valvulară. În SA cu HVS galopul presistolic este semn de disfuncţie diastolică cu creşterea presiunii telediastolice ventriculare. În SA cu dilatare ventriculară şi FEVS scăzută se pot ausculta galop protodiastolic şi suflu de regurgitare mitrală.

Un semn specific pentru SA strânsă este pulsul carotidian cu ascensiune lentă şi amplitudine maximă scăzută şi tardivă (puls "parvus et tardus"). Pulsul carotidian poate să fie normal dacă SA strânsă se asociază cu HTA sau cu regurgitare aortică.

Investigaţii paraclinice

Electrocardiograma poate să evidenţieze HVS cu modificări secundare ST-T de tip „strain" (ST subdenivelat orizontal sau descendent >1 mm în derivaţiile cu complex QRS pozitiv). Absenţa HVS nu exclude însă SA strânsă. Dilatarea atrială stângă, blocul major de ramură stângă, blocurile atrio-ventriculare şi tulburările de ritm (fibrilaţia atrială) sunt modificări electrocardiografice nespecifice.

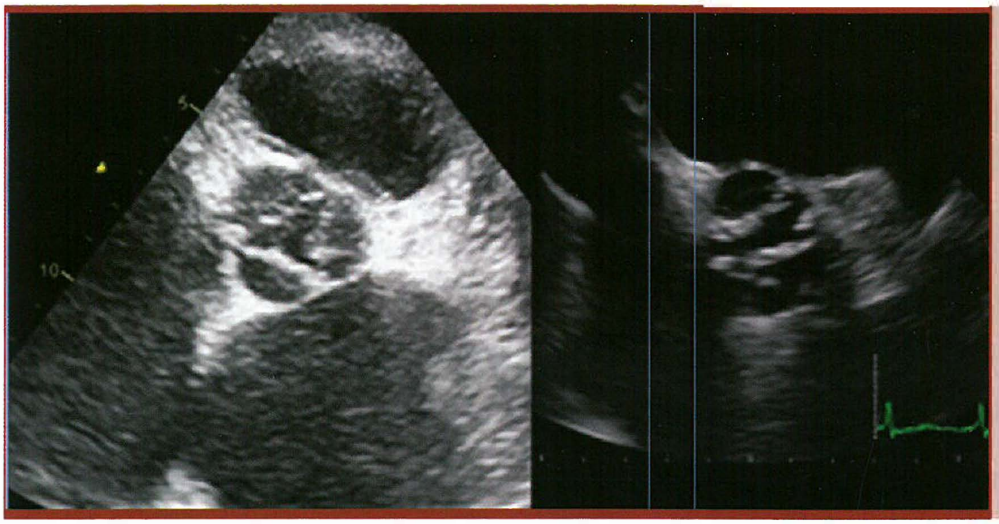


Figura 1.- Aspectul bicuspid sau tricuspid al valvei aortice la ecografia transesofagiană:
A Valva aortică tricuspidă, cu margini îngroşate, calcificări în zona comisurilor, deschiderea limitată (secţiune parasternală ax scurt la baza marilor vase),
B. Valva aortică bicuspidă cu margini îngroşate, calcificări în zona comisurilor, deschiderea limitată (secţiune parasternală ax scurt la baza marilor vase).

Radiografia toracică poate să fie normală. Arcul cardiac inferior stâng este rotunjit în HVS concentrică, iar aorta ascendentă poate fi dilatată în bicuspidia aortică. În stadiile avansate ale SA arcul inferior stâng este mărit, atriul stâng dilatat şi apar semne de congestie pulmonară. Calcificarea valvei aortice poate fi uneori vizibilă la examenul fluoroscopic din incidenţă laterală.

Ecocardiografia

Ecocardiografia este esenţială pentru confirmarea diagnosticului, aprecierea etiologiei şi a severităţii SA; aprecierea morfologiei şi funcţiei ventriculului stâng, a presiunii arteriale pulmonare şi a funcţiei ventriculului drept; evaluarea aortei şi diagnosticul valvulopatiilor asociate.

Evaluarea SA

La *ecocardiografia 2D şi modul M* se apreciază deschiderea valvulară, îngroşarea cuspelor, fuziunea comisurilor, gradul de calcificare şi morfologia bicuspidă sau tricuspidă a valvei (Figura 1). Calcificările valvulare extensive fac dificilă aprecierea morfologiei valvei aortice.

La ecocardiografia transesofagiană se poate măsura planimetric aria valvulară anatomică, care este mai mare decât aria valvulară efectivă calculată prin examenul Doppler. Estimarea planimetrică a ariei valvulare este utilă în situaţiile rare în care nu se poate determina severitatea SA la examenul Doppler.

Examenul Doppler este principala metodă de cuantificare a stenozei aortice, fiind validată de cateterismul cardiac.

Viteza maximă instantanee transvalvulară, gradienţii de presiune transvalvulară şi aria efectivă a orificiului aortic se folosesc pentru estimarea severităţii SA.

Viteza maximă instantanee transvalvulară (Vmax) creşte pe măsură ce SA devine mai strânsă şi are valoare diagnostică şi prognostică. Este necesar să se obţină valoarea cea mai mare a Vmax prin interogarea mai multor ferestre ecografice, deoarece Vmax este inclusă în calculul gradienţilor de presiune transvalvulari şi a AVA. Gradienţii de presiune transvalvulari se calculează prin ecuaţia Bernoulli simplificată. Gradientul maxim (Gmax) se calculează utilizând Vmax, iar gradientul mediu (Gmediu) este format din media gradienţilor de presiune pe întreaga durată a fluxului. Pentru calculul severităţii SA se utilizează Gmediu.

Vmax şi gradienţii de presiune sunt influenţaţi de severitatea stenozei şi de debitul cardiac. Vitezele şi gradienţii transvalvulari cresc în stările hiperdinamice din anemii, hipertiroidie sau şunturi arterio-venoase. Scăderea debitului cardiac reduce vitezele şi gradienţii transvalvulari.

AVA este cel mai bun parametru de evaluare a severităţii SA din punct de vedere conceptual şi se determină prin ecuaţia de continuitate, bazată pe principiul conservării debitului (Figura 2). Volumul sau debitul bătaie care trec printr-un orificiu se obţin înmulţind aria orificiului cu viteza sau cu integrala timp viteză (ITV). Conform ecuaţiei de continuitate, volumul de sânge de la nivelul tractului de ejecţie ventricular este egal cu volumul de sânge care traversează orificiul aortic:

$$A1 \times ITV1 = A2\ (AVA) \times ITV2$$

Prin urmare:

$$AVA = A1 \times (ITV1/ITV2)$$

(în care A_1 = aria tractului de ejecţie, ITV_1 = integrala timp-viteză în tractul de ejecţie al VS, ITV2 = integrala timp-viteză la nivelul orificiului aortic).

AVA este mai puţin dependentă de debitul transvalvular aortic faţă de vitezele şi gradienţii de presiune. La persoanele de talie mică se recomandă indexarea AVA la suprafaţa corporală. În calculul AVA, care este dependent de examinator, măsurarea incorectă a razei tractului de ejecţie este cea mai frecventă eroare, care se amplifică deoarece în formula de calcul raza se ridică la pătrat. O altă cauză de calcul incorect al AVA este considerarea tractului de ejecţie ventricular circular, când la majoritatea bolnavilor acesta are formă eliptică. La ecocardiografia 2D AVA este subestimată prin „scăderea" dimensiunii tractului de ejecţie şi a debitului bătaie. Evaluarea corectă a tractului de ejecţie se poate face prin ecocardiografia tridimensională sau tomografia computerizată (TC).

Figura 2. - Calculul vitezei maxime transvalvulare, a gradientului mediu şi a ariei valvulare aortice în SA la ecocardiografie:
A. Măsurarea diametrului tractului de ejecţie al ventriculului stâng (dLVOT) din parasternal cu zoom, în timpul sistolei,
B. Măsurarea V max în tractul de ejecţie al ventriculului stâng (vLVOT) din incidenţa apical cinci camere folosind tehnica Doppler pulsat,
C. Măsurarea Vmax la nivelul aortei prin tehnica Doppler continuu.

Indicele de velocitate, numit şi indicele fără dimensiune *(dimensionless index),* se foloseşte pentru evaluarea severităţii SA când tractul de ejecţie ventricular nu se poate măsura corect. Indicele reprezintă raportul dintre vitezele maxime sau dintre ITV din tractul de ejecţie (ITV_1) şi orificiul aortic (ITV_2). Valoarea normală a raportului este 1 la persoane normale şi scade pe măsură ce SA devine mai strânsă. Avantajul indicelui de velocitate este neincluderea în calcul a ariei tractului de ejecţie, care este o sursă de eroare în calculul AVA, având însă dezavantajul excluderii unui parametru cu dimensiuni variabile la bolnavii cu SA.

Volumul bătaie din tractul de ejecţie ventricular se calculează înmulţind integrala timp-viteză (ITV) cu aria tractului de ejecţie. Valorile normale ale volumului bătaie indexat la suprafaţa corporală (VBi) sunt 2:35 mL/m^2.

Vmax >4 msec, G mediu >40 mm Hg, AVA <I cm^2 şi indicele de velocitate <0.25 definesc SA strânsă. În scleroza aortică Vmax este <2.5 m/sec (Tabelul 1s).

TABELUL 1. **Recomandări pentru evaluarea** severităţii SA (după 5)

	Scleroză aortică	SA uşoară	SA moderată	SA strânsă
Viteza maximă (m/s)	:S2.5	2.6 -2.9	3.0 - 4.0	2:4.0
G mediu (mmHg)	-	<20	20 - 40	2:40
AVA (cm^2)	-	>1.5	1.0 - 1.5	<I.O
AVA indexată (cm^2/m^2)	-	>0.85	0.60 - 0.85	<0.6
Raportul de velocităţi	-	>0.5	0.25 - 0.5	<0.25

G = gradient; *AVA* = aria valvulară aortică.

Ventriculul stâng şi valvulopatiile asociate.

HVS concentrică apare pe măsură ce SA devine mai strânsă. FEVS este iniţial păstrată, dar scade în stadiile avansate ale SA. Tehnica Doppler tisular sau speckle tracking (care determină deformarea miocardică sau *strain-ul)* detectează precoce disfuncţia sistolică ventriculară, iar scăderea *strain-ului* global longitudinal este un predictor de evenimente adverse. Disfuncţia diastolică şi presiunile de umpl_ere ventriculare pot fi estimate non-invaziv.

70-80% dintre bolnavii cu SA degenerativă asociază regurgitarea aortică, iar 90% au regurgitare mitrală, de cele mai multe ori uşoară, prin calcificare de inel mitral. SA reumatismală se însoţeşte cu regurgitare aortică şi boală mitrală.

Dimensiunile aortei ascendente, ale atriului stâng, presiunea arterială pulmonară şi funcţia ventriculului drept sunt evaluate ecocardiografic.

Tomografia computerizată (TC)

Prin TC „multislice" se cuantifică calcificările valvulare utilizând scorul de calciu şi se evaluează aorta toracică. La bolnavii cu SA şi risc scăzut de ateroscleroză coronariană TC multislice, care are o valoare predictivă negativă mare, reprezintă o alternativă la coronarografie pentru excluderea stenozelor coronariene epicardice.

TC multislice este obligatorie la toţi bolnavii cu SA înainte de implantarea percutană de proteză aortică, deoarece oferă informaţii precise despre diametrele şi forma inelului aortic, dimensiunea tractului de ejecţie ventricular, localizarea ostiilor coronare şi anatomia aortei toracice şi a arterelor periferice.

Rezonanţa magnetică (RM)

RM este standardul de aur pentru evaluarea volumelor ventriculare, a masei miocardice şi a funcţiei ventriculare. Prin RM cu captarea tardivă de gadolinium se cuantifică severitatea fibrozei miocardice care este un factor prognostic în SA. La bolnavii cu dilatarea aortei ascendente se pot evalua, după examenul CT iniţial, dimensiunile aortei prin examene RM seriate. RM reprezintă o alternativă la bolnavii care nu pot efectua CT pentru morfologia valvei aortice, a aortei ascendente şi a tractu-

lui de ejecţie ventricular. RM nu este recomandată ca metodă de determinare a severităţii SA, deoarece subestimează vitezele transvalvulare.

Coronarografia este indicată înaintea protezării valvulare chirurgicale la toţi bolnavii peste 40 ani şi la bolnavii cu suspiciune de stenoze ale coronarelor epicardice. Coronarografia este de asemenea indicată la bolnavii cu SA uşoară-moderată care au angină pectorală sau factori de risc cardiovasculari.

Cateterismul cardiac este rareori necesar în SA, în situaţiile în care investigaţiile noninvazive sunt neconcordante cu tabloul clinic sau sunt neconcludente.

Testul de efort ECG este indicat la bolnavii cu SA strânsă, asimptomatici, cu vârstă mai mică de 70 de ani şi care sunt activi fizic pentru a provoca simptomele. Testul se face sub monitorizare atentă şi se întrerupe dacă apar simptome, dacă scade tensiunea arterială sau dacă apar aritmii grave. Bolnavii cu SA strânsă care dezvoltă simptome în timpul testului de efort au indicaţie de protezare valvulară6. Scăderea tensiunii arteriale la efort şi apariţia subdenivelării de segment ST pe ECG sunt factori de prognostic nefavorabil.

Testul de efort ECG este contraindicat la bolnavii cu SA strânsă care sunt simptomatici.

Testul ecocardiografic de stres cu dobutamină

Este recomandat la bolnavii cu SA şi cu FEVS scăzută, <50%, când există discordanţă între AVA de <1cm^2, indicând SA strânsă, şi Gmediu <40 mm Hg, determinat de scăderea debitului cardiac. Testul de stres cu dobutamină diferenţiază SA strânsă de SA pseudoseveră, definită ca SA uşoară-moderată în care valva nu se deschide suficient datorită scăderii debitului cardiac. În SA strânsă creşterea contractilităţii sub dobutamină va creşte debitul cardiac şi consecutiv Gmediu >40 mmHg, în timp ce AVA rămâne în limitele unei SA strânse, <1 cm^2 (cu o variatie mai mică de 0.2 cm^2). În SA pseudoseveră, c eşterea debitului cardiac deschide mai mult valva aortică, iar AVA creşte la o valoare de >1.0 cm^2 în timp ce Gmediu nu se modifică semnificativ.

Prin testul de stres cu dobutamină se evaluează de asemenea prezenţa rezervei contractile, numită şi rezervă de flux, definită descreşterea volumului bătaie cu :::20% sub dobutamină. Bolnavii cu SA care au rezervă contractilă au un prognostic mai bun pe termen lung decât cei fără rezervă contractilă.

Peptidele natriuretice. La bolnavii cu SA strânsă care sunt asimptomatici, creşterea marcată a valorilor BNP, >3 ori faţă de valorile normale fără o altă cauză, reprezintă un factor de prognostic şi prezice apariţia simptomelor.

Formele şi algoritmul de diagnostic al stenozei aortice

SA strânsă este definită de Vmax >4m/s, G mediu >40 mm Hg şi AVA <1 cm^2. Majoritatea bolnavilor cu SA strânsă şi FEVS redusă menţin un gradient mediu de >40 mm Hg în pofida scăderii debitului transvalvular.

Bolnavii cu SA şi cu viteze şi gradienţi mari (Vmax >4 m/s, G mediu >40 mm Hg) care asociază stări hiperdinamice (anemie, hipertiroidie, şunt-uri arteriovenoase) vor fi reevaluaţi după normalizarea fluxului. Dacă valorile Vmax şi G mediu se menţin crescute, SA este considerată strânsă.

SA moderată este definită de AVA >1cm^2, Vmax <4 m/s şi G mediu <40 mm Hg.

La bolnavii cu discordanţe între AVA, care sugerează o SA strânsă (:Sl cm^2), şi viteza şi gradienţii scăzuţi (Vmax <4 m/s, G mediu < 40 mm Hg), se recomandă determinarea debitului bătaie şi a FEVS. Dacă debitul bătaie este normal (VBi >35 mL/min), SA strânsă este puţin probabilă şi se recomandă reevaluarea AVA pentru excluderea erorilor de măsurare.

SA în care AVA este mică (:Sl cm^2), iar Vmax, Gmediu şi debitul bătaie sunt scăzute, se măsoară FEVS. Scăderea FEVS <50% defineşte SA cu debit, gradient şi FEVS scăzute *(SA "low jlow, low gradient, reduced ejection*

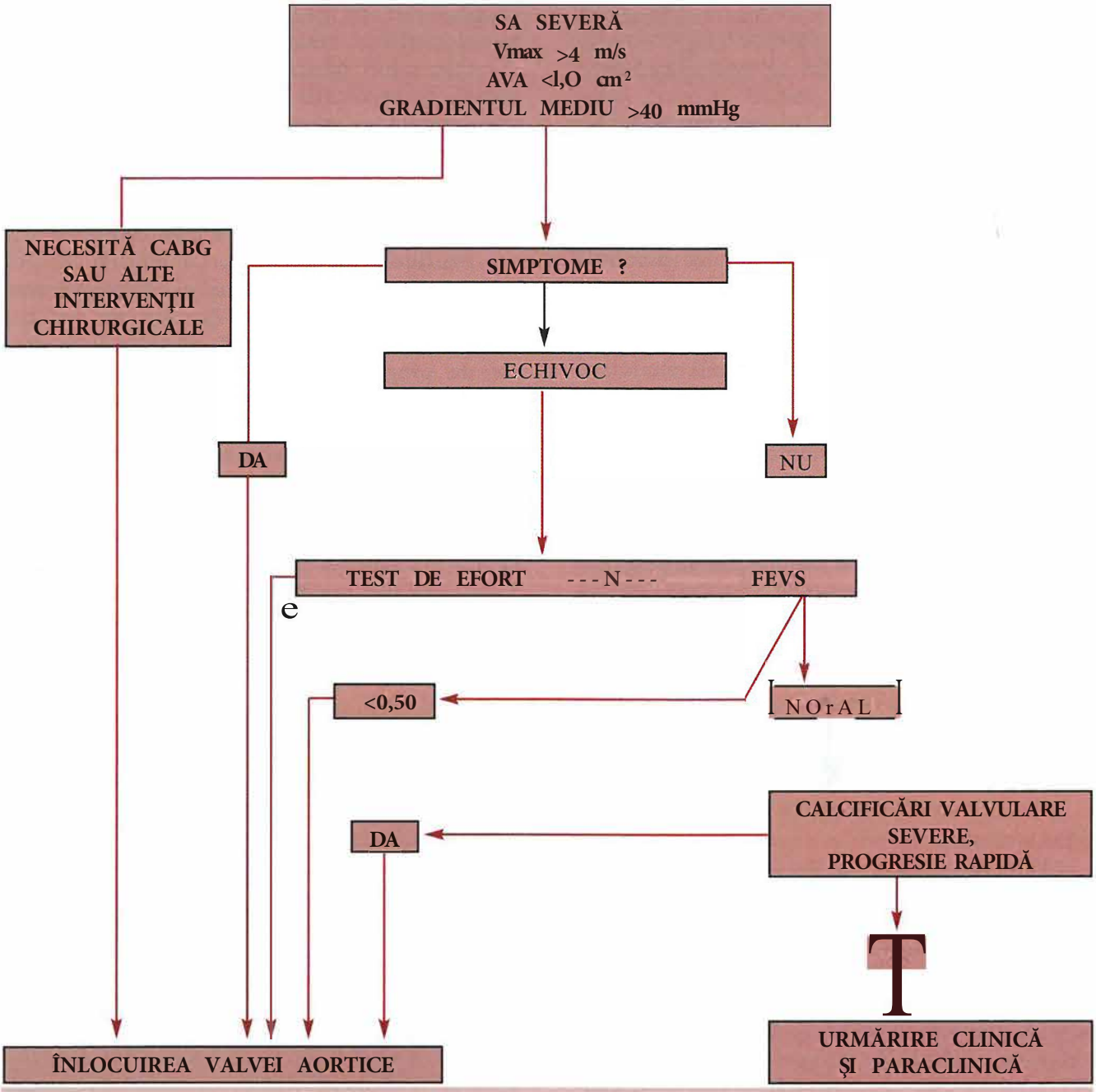


Figura 3. - Evaluarea severităţii SA
a. Fluxul şi debitul crescute pot să fie reversibile după corectarea cauzelor (anemie, hipertiroidism, şunturi arterio-venoase),
b. SA pseudoseveră este definită de creşterea AVA >1.0 cm² cu normalizarea fluxului,
G = gradientul transvalvular mediu; *SA* = stenoza aortică; *AVA* = aria valvulară aortică; *CT* = tomografia computerizată; *FEVS* = Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; *DBi* = debit bătaie indexat; Vmax = viteza maximă transvalvulară.

fraction "), o formă puţin frecventă de SA. La aceşti bolnavi scăderea FEVS poate fi consecinţa fie a stenozei strânse cu contractilitatea scăzută datorită creşterii postsarcinii *(afterload mismatch)*, fie disfuncţiei miocitare determinată cel mai frecvent de ischemia miocardică concomitentă (de ex. infarct miocardic). În această formă de SA este indicat testul de stres cu dobutamină (vezi testul de stres). Severitatea SA nu se poate aprecia ecocardiografic dacă nu există rezervă contractilă la testul de stres cu dobutamină. Prezenţa calcificărilor valvulare extensive cuantificate prin scorul de calciu la TC multislice reprezintă un criteriu adiţional de severitate al SA (Figura 3)[7]. Bolnavii cu SA care nu au rezervă contractilă au un risc mai mare de evenimente adverse perioperator, dar prognosticul pe termen lung este mai bun după înlocuirea valvulară decât sub tratament medicamentos.

În SA cu debit şi gradient scăzute şi FEVS păstrată *(SA "low flow, low gradient, preserved EF")* AVA este <1cm^2, G <40 mmHg, DBi :S35mL/m^2 şi FEVS 50%. Bolnavii care au această formă de SA sunt vârstnici şi asociază frecvent HTA. Debitul cardiac scăzut este consecinţa HVS concentrice marcate cu cavitate ventriculară mică. Disfuncţia sistolică longitudinală şi fibroza miocardică se asociază frecvent. În practică diagnosticul acestei forme de SA este dificil şi trebuie excluse cauzele care determină ca stenoza medie să fie considerată strânsă (Tabelul 2)8. Cele mai frecvente cauze de eroare sunt calculul incorect al parametrilor ecografici şi coexistenţa HTA severe (Tabelul 3). Evaluarea SA la bolnavii hipertensivi trebuie să se facă

TABELUL 2. **Aspectele de luat în consideraţie în evaluarea SA cu debit şi gradient transvalvular scăzute şi FEVS păstrată** (modificat după 5)

1.	Măsurători incorecte (în special subestimarea dimensiunii TEVS şi consecutiv a debitului bătaie)
2.	HTA severă în timpul examenului ecocardiografic
3.	Neconcordanţa între vitezele şi gradienţii transvalvulari şi AVA la o valoare a AVA între 0.8-1.0 cm^2
4.	La bolnavi de talie mică SA poate fi moderată, deşi AVA este <I.O cm^2

TEVS = tractul de ejecţie al ventriculului stâng; *FEVS* = fracţia de ejecţie a VS; *HTA* = hipertensiune arterială; *AVA* = aria valvulară aortică.

TABELUL 3. **Criteriile care cresc probabilitatea unei SA strânse la bolnavii cu AVA <1 cm^2 şi G mediu <40 mmHg în prezenţa unei FEVS păstrate** (modificat după 5)

Criterii	
Criterii clinice	**Simptome tipice** de SA fără altă explicaţie **Bolnavi vârstnici** (>70 ani)
Date imagistice calitative	**HVS** (de luat în calcul istoricul de HTA) **Disfuncţie sistolică longitudinală VS** fără o altă cauză
Date imagistice cantitative	**Gradient mediu 30-40 mmHg**[3]
	AVA 0,8 cm^2
	Debit scăzut (DBi <35 mL/m^2) confirmat prin alte metode decât ecocardiografia Doppler standard (TEVS măsurat prin TEE 3D, TCMS, RM cardiac, cateterism cardiac)
	Scorul de calciu evaluat prin TC multislice[h] SA strânsă foarte probabilă: bărbaţi 2:3000, femei 2:1600 SA strânsă probabilă: bărbaţi 2: 2000, femei 2:1200 SA strânsă improbabilă: bărbaţi <1600, femei <800

VS = ventriculul stâng; *HVS* = hipertrofie de VS; *3D* = ecografie tridimensională; *AVA* = aria valvulară aortică; *RM* = rezonanţă magnetică; *TEVS* = tractul de ejecţie al ventriculului stâng; *TCMS* = tomografie computerizată multislice; *VBi* = volum bătaie indexat; *TEE* = ecocardiografia transesofagiană.

a. Hemodinamica se evaluează când bolnavul este normotensiv.

b. Valorile sunt date în unităţi arbitrare folosind metoda Agatston pentru cuantificarea calcificării valvulare

la valori controlate ale tensiunii arteriale. Calcificărie valvulare extensive cuantificate prin scorul de calciu la TC multislice se corelează cu severitatea SA.

SA nu este strânsă când gradienţii sunt scăzuţi, debitul cardiac este normal şi FEVS este păstrată.

ISTORIA NATURALĂ SI URMĂRIREA BOLNAVILOR CU STENOZĂ AORTICĂ

Scleroza aortică afectează 25% dintre persoanele peste 65 de ani şi poate evolua către SA. Este considerată un marker surogat de boală aterosclerotică, deoarece se asociază frecvent cu factorii de risc ai aterosclerozei9. SA evoluează lent şi progresiv către forme severe, având o mare variabilitate individuală.

Factorii predictivi pentru apariţia simptomelor în următorii 5 ani în SA strânsă sunt: vârsta, severitatea stenozei, disfuncţia sistolică ventriculară, scăderea tensiunii arteriale la testul de efort, calcificările valvulare extensive, progresia rapidă a stenozei (creşterea Vmax cu 2:0.3 m/s/an) şi valorile BNP de 3-4 ori mai mari fără altă explicaţie.

Simptomele apar în copilărie sau în adolescenţă în SA congenitală. SA reumatismală devine simptomatică între 20-40 ani. Bolnavii cu SA calcificată strânsă pe valva tricuspidă au manifestări clinice după 70 de ani. În SA pe bicuspidie aortică simptomele apar între 50-70 ani 10 Simptomele depind de severitatea stenozei, dar şi de cardiopatia ischemică, regurgitarea aortică sau de alte valvulopatii asociate.

La bolnavii cu SA degenerativă strânsă prezenţa simptomelor scade supravieţuirea. Dintre vârstnicii cu SA strânsă simptomatică doar 1O - 50% supravieţuiesc la 5 ani fără înlocuire valvulară. Riscul de mortalitate este de 50% la 2 ani la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, iar la bolnavii cu SA şi angină pectorală este de 50% în următorii 4 ani. Prognosticul cel mai grav îl au bolnavii cu SA strânsă, simptomatici şi cu disfuncţie sistolică. Moartea subită apare rar, sub 1%, la bolnavii cu SA strânsă asimptomatici şi creşte la 10-20% la bolnavii simptomatici.

Urmărirea bolnavilor cu SA strânsă asimptomatică şi fără indicaţie de înlocuire valvulară se face din şase în şase luni clinic, prin test de efort şi ecocardiografie. La examenul ecocardiografic se vor urmări evoluţia hemodinamică a SA, dilataţia, hipertrofia, funcţia ventriculului stâng şi dimensiunea aortei. Determinarea peptidelor natriuretice ar putea fi inclusă în evaluare. Bolnavii cu SA medie sau uşoară izolată şi cu calcificări valvulare importante vor fi urmăriţi anual. Evaluarea bolnavilor cu SA largă şi fără calcificări se va face la 2-3 ani.

TRATAMENT

Protezarea valvulară aortică

Înlocuirea valvei aortice se face prin protezare chirurgicală *(surgical aortic valve replacement, prescurtat SA VR)* sau prin implantarea valvulară percutană *(transcatheter aortic valve replacement, prescurtat TAVR).* În situaţii speciale se poate efectua valvulotomie aortică percutană.

Deoarece diagnosticul şi tratamentul bolnavilor cu SA este complex, se recomandă ca decizia terapeutică să se facă în centre de excelenţă specializate în valvulopatii de către o echipă formată din cardiolog, cardiolog intervenţionist, chirurg cardiovascular şi anestezist care alcătuiesc Echipa Inimii (Heart Team).

Protezarea valvulară aortică chirurgicală (SAVR)

În SAVR izolată, datorită progreselor în chirurgia minim invazivă, mortalitatea operatorie este de 1-3% în centre cu experienţă şi creşte la aproximativ 4-8% la vârstnici. Vârsta, sexul feminin, prezenţa comorbidităţilor, simptomele severe, scăderea FEVS şi prezenţa hipertensiunii pulmonare cresc mortalitatea perioperatorie. Riscul operator este mai mare la bolnavii cu SA care asociază cardiopatie ischemică, by-pass aorto-coronarian sau antecedente

de intervenţii chirurgicale pentru alte valvulopatii. Riscul operator se evaluează prin diferite scoruri de risc: STS (Society of Thoracic Surgeons), EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) I sau EuroSCORE II. Scorul STS are valoare predictivă pentru mortalitatea la 30 zile. atât pentru intervenţiile chirurgicale, cât şi pentru TAVR.

După înlocuirea valvulară cresc supravieţuirea şi calitatea vieţii bolnavilor cu SA. Mortalitatea pe termen lung este determinată de caracteristicile bolnavilor şi de complicaţiile protezelor. Vârsta, severitatea simptomelor, prezenţa comorbidităţilor (boală renală cronică, boala pulmonară, boala cardiacă ischemică netratată), disfuncţia sistolică şi tulburările de ritm ventriculare influenţează negativ prognosticul pe termen lung. Disfuncţia protezelor sau profilul hemodinamic inadecvat au deasemenea impact prognostic negativ. Progresele în design-ul protezelor şi în durabilitate, cât şi apariţia bioprotezelor fără inel rigid sau cu un număr redus de suturi au ameliorat supravieţuirea bolnavilor cu SA. Alegerea tipului de proteză se face în funcţie de vârstă şi de prezenţa comorbidităţilor. La bolnavii mai tineri se preferă protezele metalice care au durata de viaţă mai lungă, dar necesită anticoagulare orală permanentă cu antivitamine K, cu risc de sângerare. Protezele biologice nu necesită anticoagulare pe termen lung şi sunt indicate la vârstnicii cu risc hemoragic crescut, dar riscul de degenerare este mai mare, în special la bolnavii mai tineri. Bolnavii cu proteze biologice necesită anticoagulare în primele trei luni postoperator.

Implantarea percutană a valvei aortice (TAVR)

TAVR a apărut ca o metodă alternativă de protezare valvulară la bolnavii vârstnici cu SA strânsă şi cu comorbidităţi, consideraţi ne-eligibili pentru intervenţia chirurgicală. La aceşti bolnavi TAVR s-a dovedit superioară terapiei farmacologice.

În ultimii ani rezultatele TAVR s-au ameliorat constant, cu scăderea semnificativă a mortalităţii precoce şi a complicaţiilor procedurii datorită dezvoltării mai multor generaţii de valve biologice, expandabile cu balon sau autoexpandabile, cu posibilitate de implantare transfemurală, transapicală, subclaviculară sau direct transaortică.

TAVR prin abord transfemural a fost comparată cu SAVR şi a avut o rată de succes de peste 90% la bolnavii vârstnici, cu risc chirurgical crescut sau moderat, fără alte valvulopatii, hipertensiune pulmonară severă sau bicuspidie aortică. Abordul transfemural, în absenţa contraindicaţiilor anatomice, este calea de acces preferată pentru TAVR.

În prezent mortalitatea la 30 de zile după TAVR este de 5-7%. Complicaţiile cele mai frecvente sunt accidentele vasculare cerebrale (1-5%), blocurile care necesită stimulatoare cardiace (13-40%, mai frecvente la protezele autoexpandabile) şi complicaţiile vasculare (care s-au redus la 5% pe măsură ce a scăzut dimensiunea *device-urilor).* Regurgitaţiile paravalvulare sunt frecvente, dar majoritatea sunt uşoare. Regurgitaţiile semnificative hemodinamic au scăzut la 3-4% şi se pot trata de urgenţă prin implantare percutană de proteză în proteză. Ruptura inelului aortic, obstrucţia ostiumului coronar cu infarct miocadic acut, embolizarea de la nivelul valvei native, disecţia de aortă sau perforaţia ventriculului sunt complicaţii foarte rare (<1 % pentru fiecare), dar severe necesitând chirurgie de urgenţă.

Complicaţiile SAVR sunt sângerările, disfuncţia renală şi fibrilaţia atrială.

Incidenţa accidentelor vasculare cerebrale a fost similară la cele două tipuri de înlocuire valvulară.

Din punct de vedere hemodinamic TAVR este superioară bioprotezelor chirurgicale, valvele implantate având gradienţi transvalvulari mai mici şi risc mai redus de nepotrivire valvă-bolnav. Un aspect tehnic important după TAVR este accesul ulterior la arterele coronare.

La bolnavii cu SA şi cu risc chirurgical mare supravieţuirea la 1 an după TAVR a fost

de 60-85%, fiind determinată în special de severitatea comorbidităţilor. La bolnavii cu SA şi cu risc chirurgical moderat supravieţuirea la un an după TAVR a fost de până la 95%. Simptomele s-au ameliorat mai rapid după TAVR, o procedură mai puţin invazivă, dar ameliorarea simptomelor a fost similară la TAVR şi SAVR după un an de la intervenţie. După TAVR se recomandă tratament antitrombotic empiric cu dublă antiagregare plachetară.

Pe termen lung complicaţiile TAVR au fost endocardita infecţioasă şi tromboza protezei.

În ceea ce priveşte durabilitatea bioprotezelor, aceasta a fost similară între TAVR şi SAVR la 5 ani după intervenţie. În prezent nu există date legate de durabilitatea bioprotezelor la 10 ani post-TAVR. Este însă cunoscut faptul că protezele biologice degenerează în timp, proces care este mai accelerat la bolnavii tineri.

TAVR este utilizat pentru tratamentul degenerării protezelor biologice, implantându-se percutan valva în valvă, dar cu risc crescut de nepotrivire proteză-bolnav.

Dilatarea percutană cu balon (valvuloplastia aortică)

Dilatarea percutană cu balon, care a fost tratamentul intervenţional iniţial în SA, este rar folosită în prezent datorită restenozei valvulare care apare la majoritatea bolnavilor după 6-12 luni. Valvulotomia aortică ar putea fi indicată la bolnavii cu SA strânsă care sunt instabili hemodinamic, pentru stabilizare în vederea intervenţiei chirurgicale sau la bolnavii cu SA strânsă care necesită chirurgie majoră non-cardiacă de urgenţă (Clasa IIb).

Valvulotomia aortică este tratamentul de elecţie la copiii cu SA congenitală.

Indicaţia de Înlocuire valvulară şi alegerea tipului de intervenţie

1. *SA strânsă simptomatică*

Bolnavii simptomatici cu SA strânsă şi cu gradient crescut au indicaţie de înlocuire valvulară aortică (I) (Tabelul 4). Bolnavii simptomatici cu SA care au gradient scăzut şi disfuncţie sistolică au indicaţie de înlocuire valvulară dacă se dovedeşte că SA este strânsă şi există rezervă contractilă (I), dar şi în absenţa acesteia, situaţie în care creşte riscul peri-intervenţional (IIa). Intervenţia de înlocuire valvulară poate fi luată în consideraţie în SA cu gradient scăzut şi FEVS normală la bolnavii simptomatici dacă se confirmă, după o evaluare complexă, că stenoza este strânsă (IIa).

TABELUL 4. **Indicaţiile de intervenţie în SA strânsă simptomatică** (modificat după 5)

SA strânsă simptomatică	Clasa de recomandare*
Bolnavi simptomatici cu SA strânsă cu gradient crescut (Gmediu 40 mmHg sau Vmax 4m/s)	I
Bolnavi simptomatici cu SA strânsă, cu gradient şi debit reduse, FEVS scăzută, la care există rezervă contractilă (trebuie exclusă SA pseudoseveră)	I
Bolnavi simptomatici cu SA cu gradient şi debit reduse, FEVS normală, la care s-a confirmat SA strânsă	IIa
Bolnavi simptomatici cu SA cu gradient şi debit reduse, FEVS scăzută, fără rezervă contractilă, în special când scorul de calciu CT multislice confirmă SA strânsă	IIa
Bolnavi cu comorbidităţi severe la care intervenţia nu ameliorează calitatea vieţii sau supravieţuirea au contraindicaţie de intervenţie	III

* Clasele de recomandare sunt următoarele:
I - este recomandată
IIa - poate fi considerată
IIb - ar putea fi considerată
III - nu este recomandată.

Înlocuirea valvulară aortică nu se recomandă la bolnavii care au o speranţă de viaţă mai mică de un an datorită comorbidităţilor sau dacă intervenţia nu ameliorează calitatea vieţii.

Alegerea tipului de intervenţie

Alegerea SAVR sau TAVR este decizia Echipei Inimii în funcţie de caracteristicile clinice, anatomice şi de comorbidităţile fiecărui

bolnav (Tabelul 5 şi Tabelul 6). Alţi factori de risc în afară de comorbidităţi şi de scorurile de risc sunt intervenţiile anterioare de by-pass aorto-coronarian, aorta de porţelan, antecedentele de iradiere toracică sau fragilitatea bolnavilor (un parametru mai greu de cuantificat).

TAVR este recomandat vârstnicilor cu risc chirurgical crescut. Mortalitatea bolnavilor vârstnici cu risc chirurgical foarte mare a scăzut după TAVR comparativ cu tratamentul farma-

TABELUL 5. **Alegerea tipului de intervenţie in SA strânsă simptomatică** (modificat după 5)

Alegerea tipului de intervenţie in SA simptomatică	Clasa de recomandare
Intervenţiile se vor realiza în centre care au departmente de cardiologie şi de chirurgie cardiacă care colaborează în cadrul Echipei Inimii	I
Tipul de intervenţie se va alege după evaluarea atentă, individuală, a tehnicii adecvate bolnavului şi după evaluarea riscului şi beneficiului pentru fiecare tip de intervenţie. Trebuie luate în considerare expertiza locală şi datele legate de supravieţuire	I
SAVR este recomandată bolnavilor cu risc chirurgical mic (STS sau EuroSCORE II <4% sau EuroSCORE I <10%, care nu au alţi factori de risc neincluşi în aceste scoruri, ca de exemplu fragilitate, aorta de porţelan, sechele ale iradierii toracice)	I
TAVR este recomandat bolnavilor la care nu se recomandă intervenţie chirurgicală după evaluarea de către Echipa Inimii	I
La bolnavii cu risc chirurgical crescut (STS si EuroSCORE II >4% sau EuroSCORE I > 10% sau cu alţi factori de risc neincluşi în aceste scoruri, ca fragilitate, aorta de porţelan, sechele ale iradierii toracice), alegerea între SAVR şi TAVR o va face Echipa Inimii în funcţie de particularităţile bolnavilor. TAVR este preferat la vârstnici, la care abordul să se facă transfemural	I
Valvulotomia aortică cu balon poate fi luată în consideraţie ca intervenţie temporară până la SAVR sau TAVR la bolnavii cu SA strânsă, simptomatici, care sunt instabili hemodinamic sau care necesită chirurgie non-cardiacă de urgenţă	IIb
Valvulotomia aortică cu balon poate fi folosită ca metodă de diagnostic la bolnavii cu SA strânsă la care simptomele se datorează comorbidităţilor asociate (de exemplu boli pulmonare) şi la bolnavii cu patologii care pot fi reversibile după valvulotomie percutană (disfuncţie miocardică severă, insuficienţă renală de cauză prerenală sau alte disfuncţii de organ). Valvulotomia aortică cu balon trebuie să fie efectuată în centre în care TAVR este disponibilă	IIb

SAVR = inlocuirea chirurgicală a valvei aortice, *TAVR* = Înlocuire percutană a valvei aortice.

TABELUL 6. **Aspecte de luat în considerare de către Echipa Inimii pentru a decide între TAVR şi SAVR la bolnavii cu risc chirurgical crescut** (modificat după 5)

Caracteristici clinice	TAVR	SAVR
STS/EuroSCORE II <4%, logistic EuroSCORE I <10%		+
STS/EuroSCORE II 4%, logistic EuroSCORE I 10%	+	
Prezenţa comorbidităţilor severe (care sunt insuficient reflectate de scoruri)	+	
Vârsta <75 ani		+
Vârsta 75 ani	+	
Antecedente de chirurgie cardiacă	+	
Fragilitate	+	
Mobilitate redusă a bolnavului şi condiţii care pot afecta reabilitarea după procedură	+	
Suspiciune de endocardită		+

TABELUL 6 (continuare)

Aspecte anatomice şi tehnice	TAVR	SAVR
Acces favorabil pentru TAVR transfemural	+	
Acces nefavorabil pentru TAVR		+
Sechele de iradiere toracică	+	
Aorta de porţelan	+	
Prezenţa de by-pass aortocoronarian funcţional care este la risc când se face sternotomia	+	
Risc de nepotrivire bolnav-proteză	+	
Deformare toracică severă sau scolioză	+	
Distanţa scurtă între ostiile coronariene şi inelul aortic		+
Mărimea inelului aortic mai mare decât mărimea necesară pentru TAVR		+
Morfologia rădăcinii aortice nefavorabilă TAVR		+
Morfologia valvei aortice nefavorabilă TAVR (bicuspidă, gradul şi distribuţia calcificărilor)		+
Trombi în aortă sau în ventriculul stâng		+
Condiţii cardiace asociate SA care necesită intervenţie concomitentă	**TA\'R**	**SAVR**
Boală cardiacă ischemică severă care necesită revascularizare prin by-pass		+
Boală mitrală primară severă care poate fi tratată chirurgical		+
Boală tricuspidiană severă		+
Anevrism al aortei ascendente		+
Hipertrofie septală necesitând miomectomie		+

SAVR = Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice, *TAVR* = Înlocuire percutană a valvei aortice.

cologic [11]. TAVR s-a dovedit noninferior chirurgiei la vârstnicii cu SA şi cu risc chirurgical mare. TAVR a fost superior SAVR la bolnavii cu risc chirurgical moderat, dacă abordul

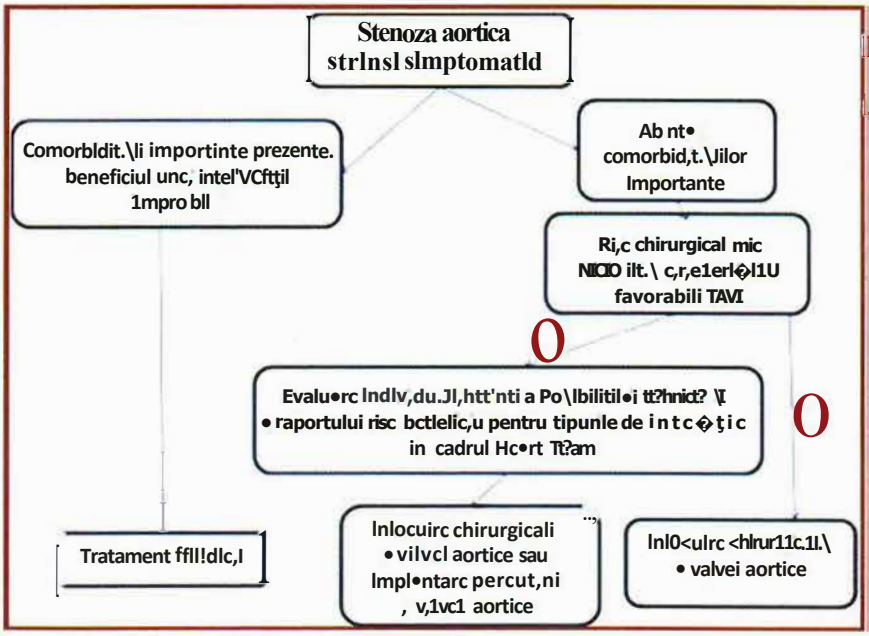


Figura 4. - Alegerea tratamentului pentru bolnavii cu SA strânsă, simptomatici (modificat după 5).

procedurii a fost transfemural [12, 13]. Recent s-au publicat două studii privind TAVR la pacienti cu SA strânsă şi risc chirurgical scăzut. În studiul PARTNER 3 bolnavii cu TAVR au avut end-pointul combinat de deces, AVC şi respitalizare la un an mai mic în raport cu SAVR. În studiul EvolutLR, endpointul combinat mortalitate şi AVC dizabilitant la doi ani după TAVR a fost noninferior comparativ cu SAVR.

strânsă şi cu cel puţin unul din factorii predictivi de progresie rapidă a stenozei pot să beneficieze de SAVR dacă riscul chirurgical este mic (IIa) (Tabelul 7). Algoritmul de tratatment în SA strânsă asimptomatică este redat în Figura 5.

Bolnavii cu SA care necesită operaţie pentru alte boli cardiovasculare au indicaţie de SAVR dacă SA este strânsă (I) sau în urma

TABELUL 7. **Indicaţii chirurgicale la bolnavii cu SA strânsă, asimptomatică** (modificat după 5)

Bolnavi asimptomatici cu SA strânsă (se referă numai la bolnavii eligibili pentru SAVR)	Clasa de recomandare
Bolnavi asimptomatici cu SA strânsă şi FEVS <50% fără altă cauză	I
Bolnavi cu SA strânsă la care apar simptome determinate de SA la testul de efort	I
Bolnavi asimptomatici cu SA strânsă la care scade tensiunea arterială la testul de efort faţă de valorile iniţiale	IIa
Bolnavii asimptomatici cu FEVS normală, fără niciuna din condiţiile de mai sus, dacă riscul chirurgical este mic şi dacă este prezentă una dintre condiţiile următoare: SA foarte strânsă (V max >5,5 m/s) Calcificări valvulare aortice severe şi progresia V max 2:0,3 m/s/an Niveluri marcat crescute ale BNP (>3 ori în funcţie de vârstă şi sex), care sunt confirmate la măsurători repetate şi nu au alte explicaţii HTAP severă (PAPS în repaus >60mmHg, confirmată la determinări invazive), fără altă explicaţie	IIa

HTAP = Hipertensiune arterială pulmonară, *PAPS* = presiune în artera pulmonară, *SAVR* = Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice, *BNP* = peptid natriuretic de tip B.

SAVR este indicat bolnavilor sub 75 de ani care au risc chirurgical scăzut. În prezent sunt insuficiente date despre TAVR la bolnavii mai tineri cu SA, deoarece aceştia nu au fost incluşi în studiile clinice, cât şi la bolnavii cu bicuspidie aortică. În alegerea TAVR la bolnavii mai tineri trebuie să se ia în consideraţie faptul că nu este cunoscută durabilitatea protezelor biologice implantate prin TAVR şi că prognosticul pe termen lung al acestora poate fi influenţat de complicaţiile TAVR (regurgitare aortică sau blocuri atrio-ventriculare care necesită stimulatoare cardiace permanente).

2. *SA asimptomatică*

Bolnavii cu *SA* strânsă care sunt asimptomatici au indicaţie de SAVR dacă scăderea FEVS este determinată de valvulopatie (I) sau dacă la testul de efort apar simptome (I) sau scade tensiunea arterială (IIa). Bolnavii cu SA

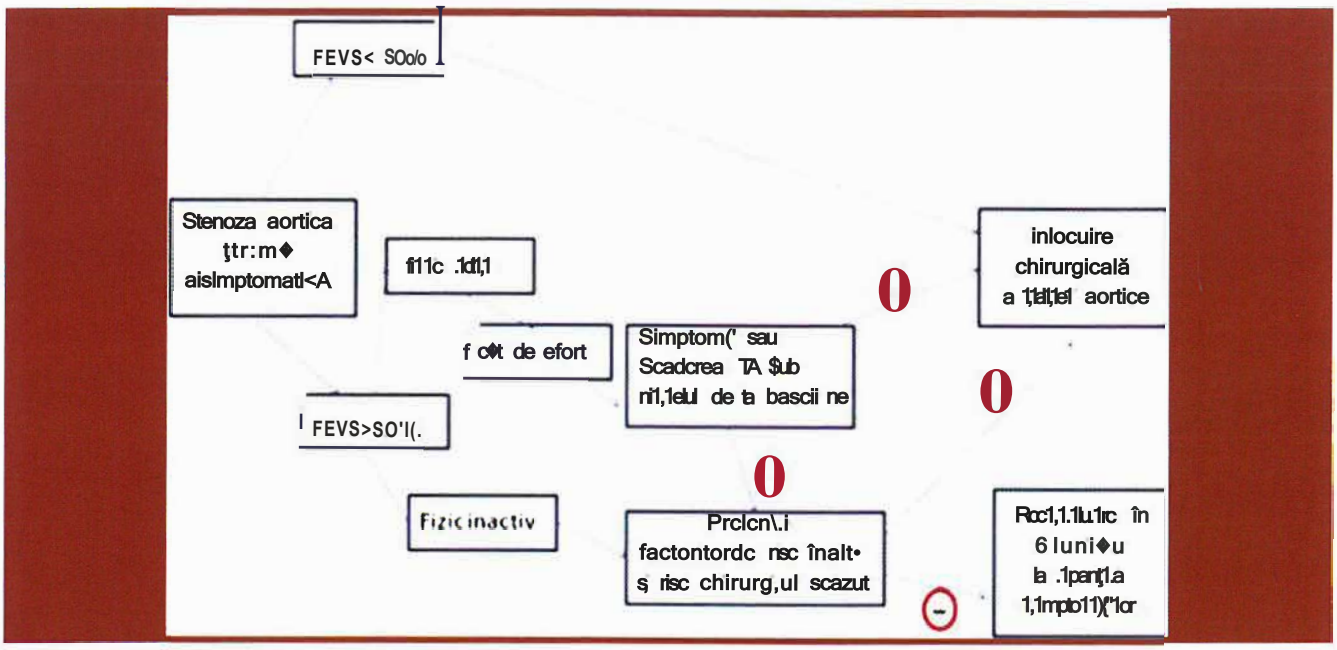
recomandării Echipei Inimii dacă SA este moderată (IIa) (Tabelul 8).

TABELUL 8. **Alte indicaţii de chirurgie la bolnavii cu SA** (modificat după 5)

Indicaţie de SAVR când se face chirurgie pentru by-pass sau pentru altă valvulopatie	Clasa de recomandare
Bolnavi cu SA strânsă cu indicaţie de chirurgie pentru aorta ascendentă, by-pass sau altă valvulopatie	I
Bolnavi cu SA medie şi indicaţie de chirurgie pentru aortă, by-pass sau altă valvulopatie, la decizia Echipei Inimii	IIa

Tratamentul farmacologic

Este recomandat bolnavilor cu SA strânsă până la intervenţie şi ulterior, dacă este necesar,



!Figura 5. - Alegerea tratamentului la bolnavii cu SA strânsă, asimptomatici (modificat după 5).

cât şi la bolnavii la care protezarea valvulară este contraindicată.

La bolnavii cu SA strânsă şi cu insuficienţă cardiacă diureticele trebuie administrate cu prudenţă, mai ales în prezenţa HVS concentrice, pentru evitarea hipovolemiei şi hipotensiunii arteriale. Betablocantele sunt relativ contraindicate în SA strânsă, mai ales dacă FEVS este scăzută, deoarece pot agrava insuficienţa cardiacă. Inhibitorii de enzimă de conversie sau sartanii se pot administra în doze mici ca să nu inducă hipotensiune arterială.

Fibrilaţia atrială cu frecvenţă ventriculară rapidă trebuie convertită la ritm sinusal. Menţinerea ritmului sinusal se face cu antiaritmice (amiodaronă). La bolnavii la care persistă fibrilaţia atrială se recomandă ca frecvenţa cardiacă să se menţină între 70-80 bătăi/minut cu amiodaronă, cu doze mici de beta-blocante sau cu digoxin. Prevenirea tromboembolismului sistemic din fibrilaţia atrială se face cu anticoagulante orale cumarinice sau non-antivitamine K.

HTA co-existentă cu SA degenerativă se tratează cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu sartani, cu titrarea progresivă a dozelor pentru prevenirea episoadelor hipotensive, mai ales la bolnavii cu SA strânsă şi cu disfuncţie sistolică ventriculară.

Statinele nu influenţează progresia SA şi sunt indicate la bolnavii care asociază hipercolesterolemie sau alte patologii cu indicaţie de statine (boală cardiacă ischemică, diabet zaharat).

Bolnavii cu SA strânsă asimptomatici trebuie să îşi limiteze activitatea fizică. La bolnavii cu SA largă sau medie este contraindicat efortul fizic excesiv.

REGURGITAREA AORTICĂ

În regurgitarea aortică (RA) sângele curge retrograd în diastolă din aortă în VS (VS) datorită închiderii incomplete a valvei aortice. RA poate fi cronică sau acută. Cele două forme de RA vor fi discutate separat, deoarece au manifestări clinice distincte şi abordare terapeutică diferită.

REGURGITAREA AORTICĂ CRONICĂ

ETIOPATOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

RA primară este determinată de leziunile cuspelor aortice, iar RA secundară este consecinţa dilatării rădăcinii aortei (Tabelul 1) [14]. În unele boli cele două mecanisme se pot asocia.

În ţările dezvoltate cele mai frecvente cauze de RA sunt calcificarea valvei aortice, bolile degenerative ale rădăcinii şi ale aortei ascendente şi bicuspidia aortică.

RA prin calcificarea valvei aortice apare în special la vârstnici. RA este de obicei uşoară şi se asociază frecvent cu stenoza aortică care este leziunea valvulară dominantă.

Bolile degenerative ale rădăcinii aortice, ale aortei ascendente şi ale cuspelor aortice reprezintă 2/3 din cazurile de RA în registrul european de boli valvulare, având o prevalenţă în creştere[1]. RA este de obicei moderat-severă. În sindromul Marfan sau în alte boli degenerative rare (de ex. boala Ehler-Danlos sau sindromul Loeys-Dietz) aorta se dilată la nivelul sinusurilor Valsaiva sau a aortei ascendente datorită degenerescenţei medio-chistice a mediei determinată de mutaţii genetice. În RA prin degenerare mixomatoasă a cuspelor aortice apare prolapsul unei cuspe sau ruptura unei fenestraţii localizate la nivelul unei comisuri valvulare, fără ca aorta ascendentă să se dilate.

Bicuspidia aortică se asociază mai frecvent cu stenoză şi mai rar cu regurgitare valvulară. RA determinată de bicuspidia aortică reprezintă aproximativ 15% din toate RA. Bicuspidia aortică se poate asocia cu dilatarea aortei ascendente distal de sinusurile Valsalva datorită distrofiei perete!ui aortic determinată genetic. Mecanismele RA în bicuspidie sunt prolapsul cuspei fuzionate sau coaptaţia incompletă a cuspelor aortice secundare dilataţiei şi modificării geometriei aortei ascendente.

În ţările în curs de dezvoltare o cauză frecventă de RA o reprezintă reumatismul arti-

TABELUL I. **Cauzele regurgitării aortice** (modificat după 14)

Cauzele RA acute şi cronice	Afectarea valvei aortice	Dilatarea aortei
A. Calcificarea valvei aortice	x	
B. Degenerarea mixomatoasl	x	
C. Congenitale		
Bicuspidia aortică	x	x
Defect septal ventricular	x	
Anevrism de sinus Valsalva		x
Cuspă aortică fenestrată ruptă	x	
D. Reumatismale	x	
E. Genetice		
Sindrom Marfan		x
Sindrom Ehlers-Danlos		x
Sindrom Loeys-Dietz		x
Pseudoxanthoma elasticum	x	
F. Boli de ţesut conjunctiv		
Arterita cu celule gigante		x
Arterita Takayasu		x
Spondilita anchilozantă		x
Poliartita reumatoidă	x	
Lupus eritematos sistemic	x	
G. Infecţioase		
Endocardita infecţioasă	x	
Aortita infecţioasă (ex., sifilis)		x
H. Disecţia de aortl	x	x
I. Hipertensiune arterială		x
J. Traumatisme (care determini disecţie de aortă sau leziunea valvei aortice)	x	x
K. Iatrogene		
Implantarea percutană de valvă aortică	x	
Disfuncţie de proteză aortică	x	

cular acut. RA se datorează îngroşării şi retracţiei cuspelor, jetul este localizat central, iar regurgitaţia se asociază cu stenoză aortică şi cu boală mitrală.

Aortitele din bolile de ţesut conjunctiv şi din bolile infecţioase (de ex. sifilis) sunt o cauză rară de RA (5%). Procesul inflamator poate afecta atât cuspele aortice, cât şi aorta ascendentă.

În endocardita infecţioasă, care determină aproximativ 10% din RA, se produce perforarea sau distrugerea cuspelor aortice şi formarea de abcese perivalvulare. Endocardita infecţioasă poate determina RA acută sau agravează o regurgitare preexistentă. RA din disecţia aortică este acută.

Anevrismul aortei ascendente din hiperTA- poate determina RA secundară.

RA apare în boli cardiace congenitale: defectul septal ventricular membranos sau infundibular sau stenoza aortică subvalvulară fixă, în care regurgitaţia este deteminată de leziunile de jet asupra cuspelor aortice.

RA iatrogenă poate fi consecinţa disfuncţiilor protezelor valvulare, implantării percutane de valvă aortică sau radioterapiei. Traumatismele toracice determină RA acută prin leziunile valvei aortice sau prin disecţie de aortă.

FIZIOPATOLOGIE

Volumul regurgitant contribuie la creşterea volumului telediastolic ventricular şi a presarcinii. Ejecţia sângelui în aortă, care este vas cu presiune mare, creşte postsarcina ventriculară. Prin urmare RA moderat-severă impune VS o suprasarcină de volum şi de presiune, cu creşterea stresului parietal.

VS se adaptează pentru a normaliza stresul parietal prin dilataţie şi hipertrofie excentrică, cu replicarea sarcomerelor în serie şi alungirea miocitelor. În RA severă VS are cel mai mare volum telediastolic în raport cu celelalte boli cardiace. Masa miocardică este mult crescută, cordul din RA fiind numit "cord bovin". În forma compensată a bolii VS este o pompă eficientă cu contractilitate păstrată şi complianţă crescută, având un debit bătaie mare pentru a asigura un debit cardiac în limite normale. Debitul bătaie crescut destinde brusc arterele periferice şi creşte tensiunea arterială (TA) sistolică. În timpul diastolei, datorită regurgitării, presiunea diastolică din aortă scade rapid şi arterele se colabează brusc. Semnele arteriale periferice caracteristice RA sunt determinate de debitul bătaie crescut şi de presiunea diferenţială mare. RA diminuă la efort datorită tahicardiei care scurtează diastola şi a vasodilataţiei periferice, menţinându-se astfel debitul cardiac fără creşterea semnificativă a presiunilor de umplere.

Cu timpul adaptarea VS la suprasarcina cronică de volum şi de presiune îşi atinge limitele, iar RA intră în faza de decompensare. La nivel miocardic apare fibroza interstiţială asociată hipertrofiei. Funcţia sistolică şi fracţia de ejecţie (FE) scad iniţial la efort, apoi şi în repaus, iar stresul parietal telesistolic creşte determinând nepotrivirea de postsarcină *(after-load mismatch)*. Scăderea complianţei ventriculare determină creşterea volumului şi a presiunii telediastolice ventriculare. FE nu creşte la efort, volumul telesistolic nu scade, determinând apariţia simptomelor. În fazele avansate de decompensare ale RA scade debitul cardiac şi cresc presiunile retrograd, în atriul stâng, în capilarul pulmonar, artera pulmonară şi în ventriculul drept, cu manifestări de insuficienţă cardiacă.

Ischemia miocardică apare mai ales la efort şi se datorează dezechilibrului dintre necesarul şi aportul de oxigen. Creşterea stresului parietal şi a masei miocardice cresc necesarul de oxigen miocardic. Deoarece circulaţia coronariană se face predominant în diastolă, presiunea diastolică mică din aortă determină scăderea presiunii de perfuzie coronariană. Scade astfel rezerva de flux coronarian cu limitarea aportului de oxigen.

TABLOU CLINIC

Simptome

Bolnavii cu RA cronică moderat - severă sunt asimptomatici timp îndelungat (decade). Pe măsură ce VS se dilată progresiv, unii bolnavi resimt palpitaţii sub forma unor bătăi puternice ale inimii care apar la efort, la emoţii, în decubit dorsal sau lateral stâng sau după extrasistole, când creşte debitul bătaie după diastola prelungită.

Simptomele determinate de insuficienţa VS şi de ischemia miocardică apar la bolnavi în jurul vârstei de 40-50 de ani. Dispneea apare iniţial la efort şi ulterior progresează către dispnee paroxistică nocturnă şi ortopnee. Angina pectorală de efort şi angina nocturnă pot apărea în absenţa stenozelor coronarelor epicardice. Angina pectorală nocturnă este determinată de scăderea tensiunii arteriale în timpul somnului cu scăderea presiunii de perfuzie coronariană şi de bradicardie care agravează regurgitarea.

Examen fizic

Semnele periferice clasice apar în formele severe de RA şi se manifestă ca pulsaţii marcate, vizibile ale arterelor periferice, denumite "dans arterial". Pulsul este amplu, cu ascensiune şi colaps rapide *("celer et altus"),* având uneori aspect de puls bisferic. Modificările pulsului sunt mai evidente la palparea arterelor radială sau brahială la bolnavii cu braţul ridicat (pulsul Corrigan). Alte semne periferice descrise în RA cronică severă sunt: zgomotele în sistolă şi diastolă la nivelul arterei femurale (semn Traube), suflul sistolic şi diastolic la compresia arterei femurale cu stetoscopul (semn Durozier), pulsaţiile capilare la nivelul patului unghia) (pulsaţii Quincke), mişcarea capului sincronă cu bătăile cardiace (semn Musset) sau pulsaţiile vălului palatin (semn Muller). Presiunea sistolică la nivelul arterei poplitee depăşeşte cu >20 mm Hg presiunea sistolică brahială (semn **Hill).**

TA sistolică este crescută, tensiunea diastolică este scăzută şi presiunea pulsului este mare. La măsurarea tensiunii arteriale zgomotele Korotkoff pot să persiste până aproape de valoarea zero, deşi la determinările invazive presiunea arterială diastolică nu scade sub 30 mm Hg. La aceşti bolnavi valoarea tensiunii arteriale diastolice este considerată valoarea la care intensitatea zgomotelor Korotkoff scade brusc (faza IV).

Examenul cardiovascular

La palpare şocul apexian este deplasat inferior şi spre stânga, are amplitudine crescută şi suprafaţă mare şi este hiperdinamic. În focarul aortic se pot palpa vibraţii sistolice determinate de creşterea transvalvulară a debitului bătaie. Suprasternal se palpează pulsaţiile ample ale aortei.

La auscultaţia cordului elementul diagnostic principal este suflul diastolic. Suflul se auscultă pe marginea stângă a sternului în leziunile valvei aortice şi pe marginea dreaptă a stenului în RA secundară dilatării aortei. Suflul are caracter dulce, tonalitate înaltă şi se ascultă imediat după componenta aortică a zgomotului 2, iar intensitatea sa diminuă în timpul diastolei. În RA uşoară suflul este scurt, localizat în prima parte a diastolei. Durata şi intensitatea suflului cresc pe măsură ce RA este mai severă, iar durata suflului se corelează cu severitatea regurgitaţiei. Suflul poate să fie muzical în perforaţia cuspelor aortice. Suflul se auscultă mai bine cu bolnavul în apnee expiratorie, în poziţie şezândă şi uşor aplecat înainte.

Zgomotele I şi 2 sunt de intensitate normală.

În focarul aortic se poate ausculta pe lângă suflul diastolic un suflu sistolic determinat de debitul sistolic transvalvular crescut. Suflul se poate însoţi de freamăt şi poate iradia spre arterele carotide. La nivelul apexului se poate ausculta un suflu mezo-telediastolic de tonalitate joasă numit suflul Austin Flint. Suflul este determinat de jetul regurgitant direcţionat către valva mitrală, determinând vibraţiile valvei şi reducerea deschiderii valvulare şi flux sanguin transvalvular turbulent.

Galopul protodiastolic ventricular este semn de insuficienţă ventriculară stângă. În decompensarea VS-durata şi intensitatea suflului de RA scad până la dispariţie, datorită egalizării rapide a presiunilor diastolice din aortă şi din VS.

În concluzie, diagnosticul clinic al RA cronice severe se poate face la un examen de rutină în prezenţa semnelor arteriale periferice şi a suflului cardiac diastolic.

Prezenţa simptomelor în RA severă constituie indicaţie de intervenţie chirurgicală.

Investigaţii paraclinice

Electrocardiograma (ECG) de repaus nu are modificări specifice RA. Pot fi prezente semne de dilataţie si de hipertrofie a VS, aritmii sau ischemie miocardică.

Pe *radiografia toracică* indicele cardiotoracic este crescut şi arcul inferior stâng este alungit. În insuficienţa VS apare staza pulmonară.

Testul de efort este indicat bolnavilor asimptomatici cu RA cronică severă pentru provocarea simptomelor şi pentru evaluarea presiunii arteriale pulmonare la efort.

Ecocardiografia

Examenul ecocardiografic confirmă diagnosticul şi stabileşte etiologia, mecanismul şi severitatea RA; mărimea aortei ascendente; dimensiunile şi funcţia VS (care sunt parametri importanţi pentru decizia terapeutică) şi bolile cardiace asociate (valvulopatii, boala cardiacă ischemică, cardiomiopatii) [15].

Prin ecocardiografie 2D se evaluează morfologia valvei aortice: numărul de cuspe, severitatea calcificărilor, prezenţa vegetaţiilor sau a altor formaţiuni ataşate de valvă, perforaţia sau prolapsul cuspelor. În bicuspidia aortică se identifică cuspele fuzionate printr-un rafeu şi se localizează comisurile. Calcificările valvulare se localizează la marginea cuspelor în RA degenerativă şi la nivelul comisurilor în RA reumatismală.

Dimensiunile **aortei ascendente** se măsoară standardizat prin ecocardiografie 2D în incidenţa ax lung parasternal: inelul aortic se măsoară în mezosistolă, iar aorta la nivelul sinusurilor, joncţiunii sino-tubulare şi aorta ascendentă în telediastolă (Figura 1).

În funcţie de locul şi de gradul dilataţiei aortice sunt descrise trei fenotipuri ale RA:

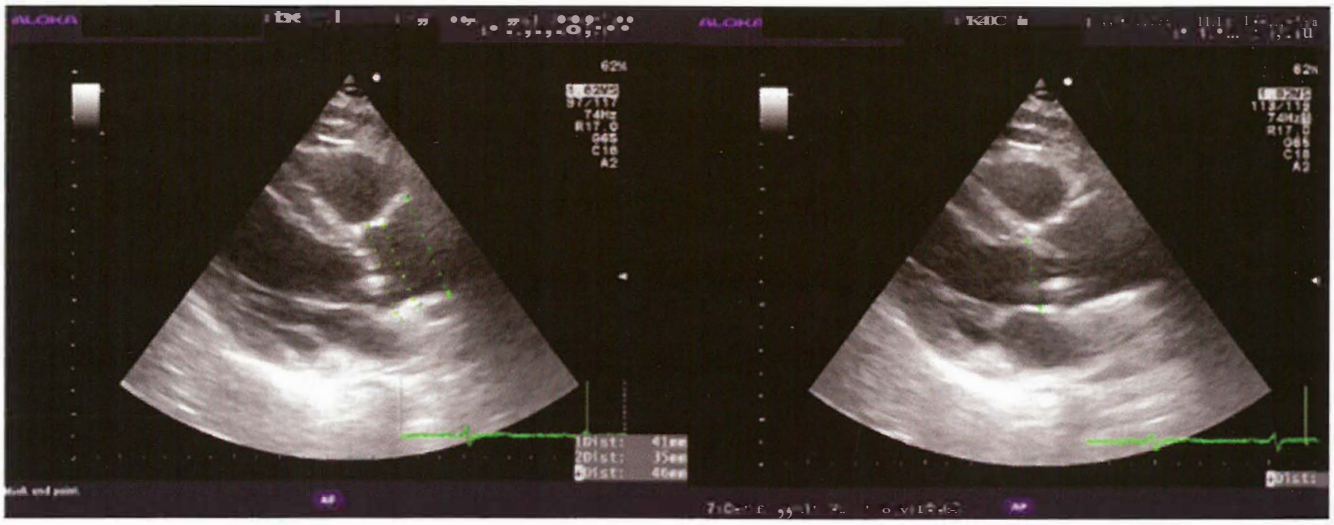


Figura 1. - Măsurarea ecocardiografică standardizată a diametrelor aortei ascendente. Din incidenţa parasternal ax lung se măsoară în telediastolă bulbul (I), joncţiunea (2) si aorta ascendentă (+), iar în mezosistolă inelul aortei.

anevrismul rădăcinii aortei (sinus Valsalva >45 mm), anevrismul aortei ascendente tubulare (sinus Valsalva <40-45 mm) şi RA izolată (diametrele aortei sunt <40 mm)16.

Clasificarea funcţională Carpentier se face în funcţie de mecanismul RA şi este utilă în vederea intervenţiei chirurgicale: tipul I - dilatarea rădăcinii aortice sau perforarea cuspelor; tipul II - prolapsul uneia sau mai multor cuspe şi tipul III - reducerea mobilităţii valvei determinată de calcificările valvulare sau de boala reumatică.

Severitatea RA se evaluează prin examen Doppler color şi convenţional. Tehnica Doppler color este sensibilă şi decelează frecvent RA uşoară (fără expresie auscultatorie). Gradul RA se apreciază multiparametric. RA poate fi uşoară, moderată sau severă. RA moderată este subclasificată folosind parametrii cantitativi în RA usoară-medie şi RA medie-severă. (Tabelul 2)15.

TABELUL 2. **Parametrii calitativi şi semicantitativi ai RA**

	Uşoară	Moderată	Severă
Calitativi			
Morfologia valvei	normală/anormală	normală/anormală	coaptare anormală/flailul cuspei
Lărgimea jetului regurgitant la Doppler color în tractul de ejecţie al VS	mic	intermediar	larg în jeturile centrale, variabil în jeturile excentrice
CW - intensitatea anvelopei regurgitării	incompletă, de intensitate slabă	densă	densă
PW- flux diastolic retrograd în aorta descendentă toracică	protodiastolic, de scurtă durată	intermediar	holodiastolic, Vmax telediastolic >20 emis
PW- flux diastolic retrograd în aorta abdominală	absent	absent	prezent
Semic fitativi			
Venă contractă (mm)	<3	3-6	≥6
PHT (ms)	>500	intermediar	<200 ms
Cantitativi			
Aria orificiului regurgitant (mm^2)	<10	RA uşoară- medie: 10-19; RA medie-severă: 20-29	≥30
Volumul regurgitant (ml)	<30	RA uşoară- medie: 30-44; RA medie-severă: 45-59	≥60
Evaluarea VS			Dilataţie

Legendă

CW = Doppler continuu
PW = Doppler pulsat
Vmax = viteză maximă
PHT = pressure half-time (timpul de înjumătăţire a presiunii)
VS = ventricul stâng

Parametrii calitativi. La examenul Doppler color jetul de RA la origine poate să fie localizat central sau excentric, comisural. Lărgimea jetului este un parametru calitativ de severitate şi se calculează ca raport dintre diametrul jetului şi diametrul tractului de ejecţie al VS în incidenţa ax lung parasternal sau dintre aria jetului regurgitant şi aria orificiului aortic în incidenţa ax scurt (Figura 2).

Prezenţa la Doppler color a zonei de convergenţă a fluxului (PISA = *proxima/ isovelocity surface area)* indică o RA cel puţin mode-

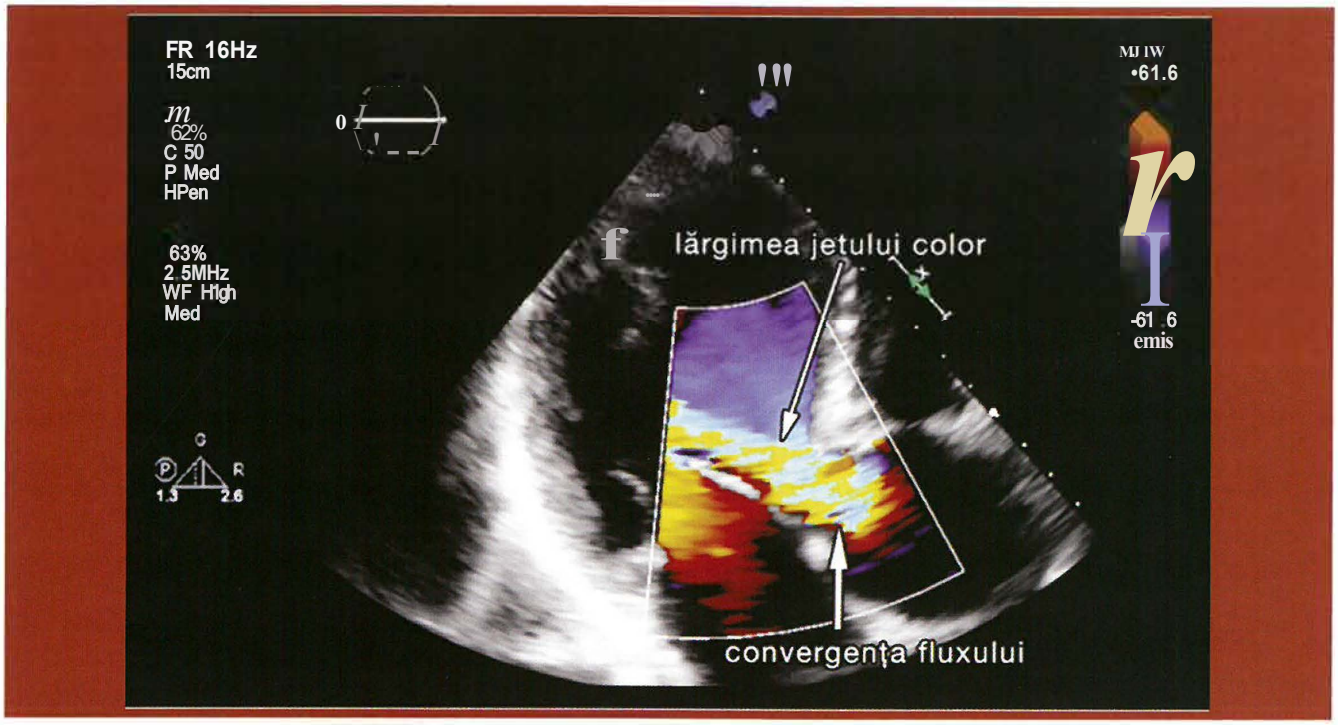


Figura 2. - Examenul Doppler color în RA. Din incidenţa 3 cavităţi apicale se evidenţiază jetul regurgitant cu zonă de convergenţă, iar diametrul jetului ocupă >2/3 din diametrul tractului de ejecţie al VS.

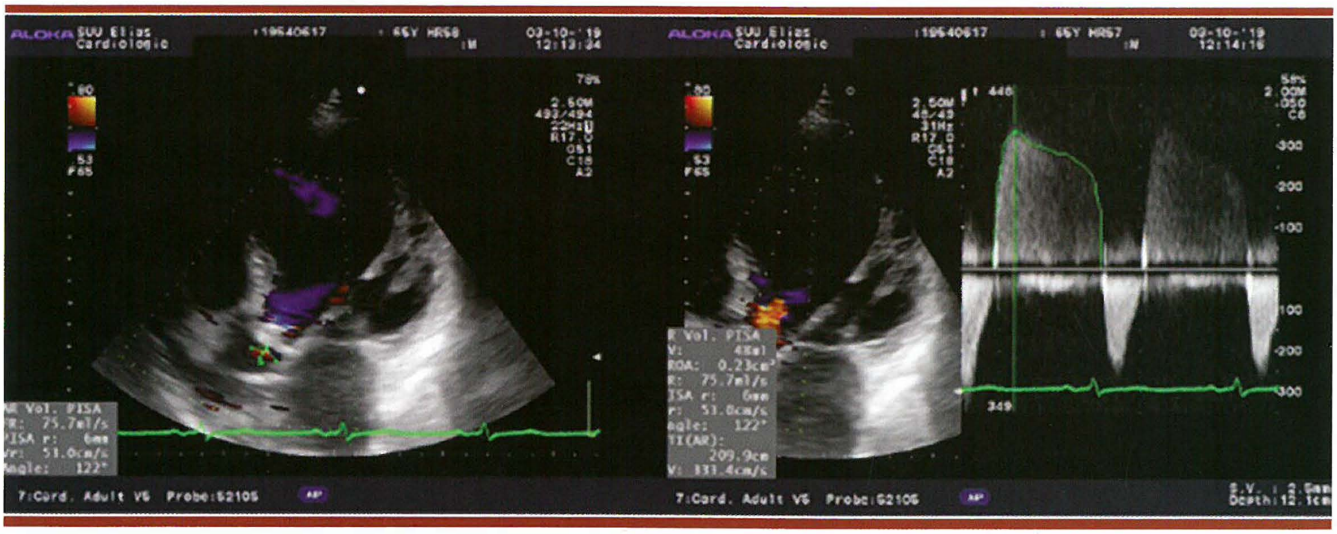


Figura 3. - Evaluarea severităţii RA prin metoda PISA. Din incidenţa apical *5* camere:
A. La Doppler color se măsoară diametrul zonei de convergenţă a RA care este mai bine demarcat dacă se scade viteza de aliasing;
B. La Doppler continuu se trasează anvelopa RA şi se obţine integrala velocitate-timp.

rată. Metoda PISA se foloseşte pentru evaluarea cantitativă a severităţii RA (Figura 3). În RA severă anvelopa jetului regurgitant la Doppler continuu este densă. Prezenţa fluxului retrograd holodiastolic în aorta descendentă toracică la Doppler pulsat indică o RA semnificativă, iar fluxul retrograd holodiastolic în aorta abdominală o RA severă (Figura 4).

Parametrii semicantitativi sunt vena contracta, care este cea mai îngustă parte a jetului regurgitant la examenul Doppler color, şi timpul de înjumătăţire a presiunii (pressure

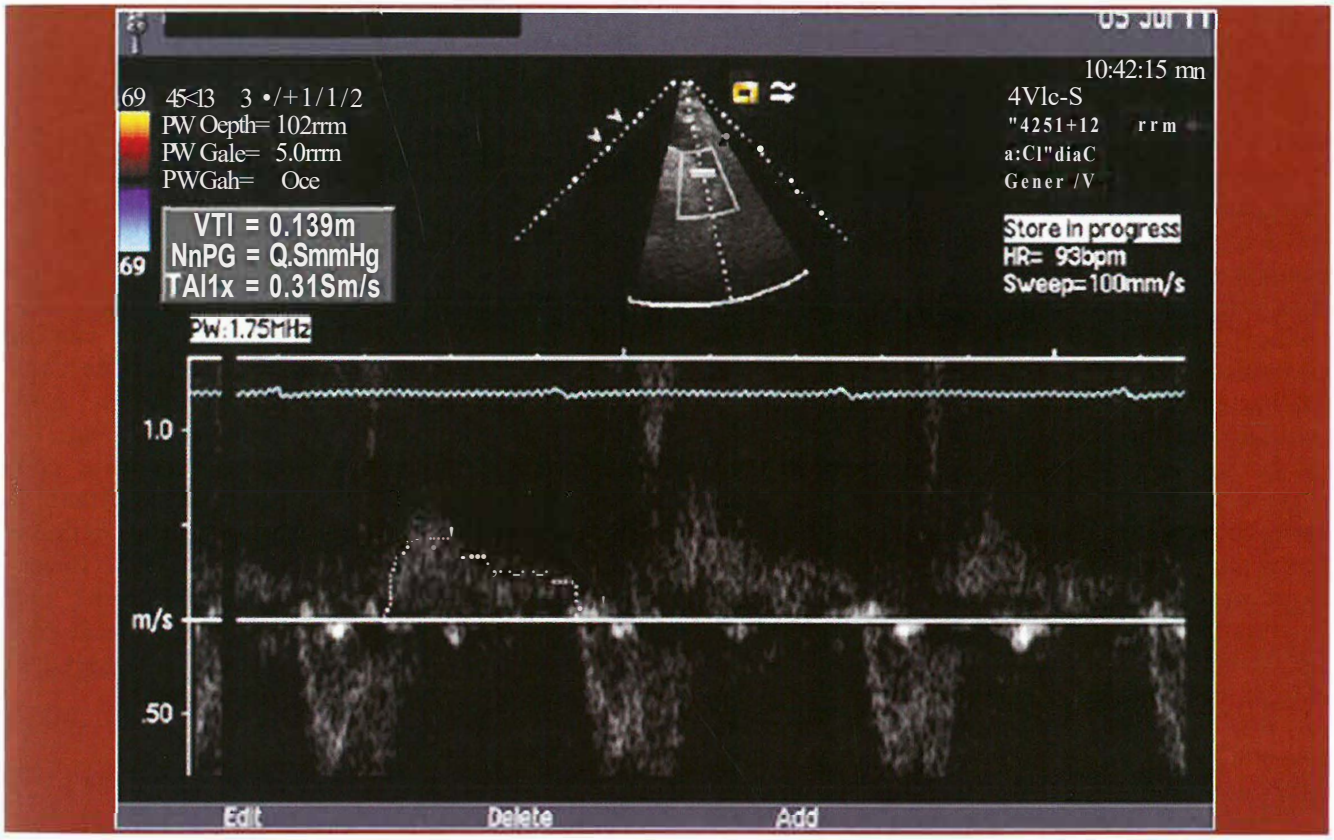


Figura 4. - Evaluarea refluxului diastolic în aorta descendentă toracică. La examinarea Doppler pulsat din incidenţa suprasternală se evidenţiază reflux holodiastolic în aorta descendentă toracică, semn de RA semnificativă.

half time sau PHT) la Doppler continuu care se calculează pe anvelopa jetului regurgitant[17, 18]. Valoarea PHT se corelează cu severitatea RA, mai ales în formele acute.

Parametrii cantitativi sunt volumul regurgitant si aria orificiului de regurgitare calculaţi prin metoda PISA. Parametrii cantitativi sunt mai greu de evaluat în RA decât în regurgitarea mitrală, deoarece zona de convergenţă este mai greu definită datorită calcificărilor valvulare.

RA este considerată severă dacă: lărgimea jetului color în tractul de ejecţie al VS raportat la diametrul tractului este >65%; vena contracta este >6 mm; este prezent flux diastolic retrograd holodiastolic în aorta abdominală; volumul regurgitant este 60 mL şi aria efectivă a orificiului regurgitant, care este parametrul cel mai greu de determinat, este 30 mm^2. Defectul de coaptare sau flail-ul unei cuspe aortice la examenul 2D sugerează RA severă.

Mărimea şi funcţia sistolică a VS evaluată prin FE sunt factori de prognostic şi indică intervenţia chirurgicală. Dimensiunea VS se

evaluează prin măsurarea diametrelor ventriculare telediastolic si telesistolic în modul M ghidat 2D, care are o bună rezoluţie temporală. FE a VS se calculează bidimensional prin determinarea volumelor telediastolic si telesistolic folosind metoda Simpson. Volumele ventriculare se calculează mai bine prin ecografia tridimensională care are o acurateţe comparabilă cu rezonanţa magnetică (RM).

Creşterea diametrului şi volumului telesistolic ventricular reprezintă predictori de decompensare cardiacă şi de evenimente adverse, deoarece reflectă scăderea scurtării fibrelor miocardice.

Foiţa anterioară a valvei mitrale poate să vibreze şi să se deschidă restricţionat dacă jetul de RA este îndreptat către valva mitrală.

Presiunea arterială pulmonară se estimează în repaus sau la efort.

Ecografia transesofagiană este indicată când la examenul transtoracic nu se poate preciza etiologia RA, când există suspiciunea de endocardită infecţioasă sau de disecţie de aortă şi pentru evaluarea valvei aortice în vederea chirurgiei de reparare.

Coronarografia este indicată la toţi bolnavii cu RA care au suspiciunea de stenoze coronariene epicardice şi la toţi bolnavii cu indicatie chirurgicală dacă sunt bărbaţi >40 ani sau femei cu factori de risc sau la menopauză.

Cateterismul cardiac este rareori necesar, în situaţiile în care există discordanţe între datele clinice şi ecocardiografice sau dacă coexistă alte boli cardiace.

Prin *RM cardiacă* se evaluează cu acurateţe gradul regurgitării (prin compararea fluxurilor antegrad şi retrograde) şi mecanismul, valvular sau secundar patologiei aortei. RM este standardul în evaluarea dimensiunilor şi funcţiei VS şi identifică prezenţa ischemiei şi fibrozei miocardice. RM este indicată când există neconcordanţa dintre diagnosticul clinic şi ecocardiografic sau când disfuncţia VS este disproporţionată în raport cu severitatea RA, sugerând coexistenţa unei cardiomiopatii.

Evaluarea **angioCT** aortică este indicată când este RA secundară patologiei aortei. Prin angioCT se determină cu precizie dimensiunile aortei ascendente, ale crosei şi ale aortei descendente.Valorile obţinute reprezintă valori de referinţă pentru evoluţia ulterioară a bolii. Dacă la examinările ulterioare prin ecografie sau RM dimensiunile aortei cresc cu >3 mm, este indicată repetarea examenului angioCT[19].

ISTORIA NATURALĂ ŞI URMĂRIREA BOLNAVILOR

Prognosticul pe termen lung al bolnavilor cu RA severă simptomatici este rezervat, mortalitatea anuală fiind de 10-20% în lipsa intervenţiei chirurgicale. Bolnavii cu RA severă asimptomatici care au FE a VS normală au evoluţie favorabilă. Diametrul telesistolic al VS de >50 mm este parametru de prognostic sever cu o probabilitate de deces, de apariţie a simptomelor şi a disfuncţiei de VS de 19% pe an.

Istoria naturală a anevrismelor aortei a fost studiată la bolnavii cu sindrom Marfan. Diametrul aortei ascendente de >50 mm sau de >45 mm la bolnavii cu istoric familial de complicaţii cardiovasculare (disecţie, moarte subită) este predictor de mortalitate şi de complicaţii. La bolnavii cu boli de ţesut conjunctiv sau cu alte patologii şi cu dilatarea aortei, datele de istorie naturală sunt extrapolate de la bolnavii cu sindrom Marfan. Bolnavii cu mutaţii TGFBRI sau TGFBR2 au o rată mai mare de creştere a anevrismelor decât bolnavii cu sindrom Marfan, decesul survenind în jurul vârstei de 26 ani.

Urmărirea bolnavilor cu RA

Bolnavii cu RA moderată vor fi urmăriţi clinic anual şi ecocardiografic la doi ani. Bolnavii cu RA severă simptomatici vor fi reevaluaţi clinic, prin test de efort şi ecocardiografic la şase luni de la diagnostic. Dacă dimensiunile VS şi FE a VS nu sunt modificate, re-evaluarea ulterioară se va face clinic la şase luni şi ecocardiografic la un an. Bolnavii asimptomatici cu parametrii ecocardiografici în zona indicaţiei chirurgicale vor fi urmăriţi clinic şi ecocardiografic la 6 luni.

Bolnavii cu RA şi cu dilatarea aortei ascendente >40 mm vor fi evaluaţi iniţial prin angioCT pentru valorile de referinţă. Reevaluarea se va face ulterior anual prin ecocardiografie sau RM, iar dacă aorta s-a dilatat >3 mm, se repetă angioCT.

Tratament

Tratamentul RA se face în funcţie de severitatea şi de mecanismul regurgitării, de dimensiunile aortei, de mărimea şi funcţia VS şi de prezenţa simptomelor (Figura 5).

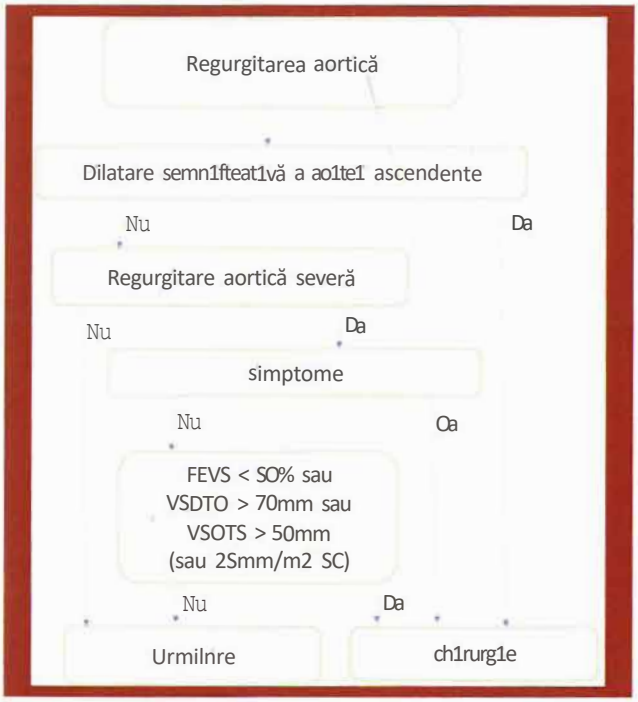


Figura 5. - Algoritm de tratament al RA (după 5).
FEVS = fracţia de ejecţie a ventriculului stâng,
VSDTD = volumul telediastolic al ventriculului stâng,
VSDTS = volumul telesistolic al ventriculului stâng.

Tratament chirurgical

Obiectivele tratamentului chirurgical sunt scăderea mortalităţii, ameliorarea simptomelor, prevenirea insuficienţei cardiace şi a complicaţiilor anevrismului aortic.

Tratamentul chirurgical în RA severă

Bolnavii cu RA severă şi cu simptome au indicaţie chirurgicală. (Tabelul 2). Chirurgia valvulară este indicată în prezenţa simptomelor uşoare de insuficienţă cardiacă, deoarece bolnavii cu simptome severe şi cu FE a VS < 50% supravieţuiesc mai puţin, datorită modificărilor ireversibile din miocardul ventricular.

Bolnavii cu RA severă care sunt asimptomatici au indicaţie chirurgicală dacă FEVS este scăzută <50% în repaus. Bolnavii cu RA severă la care FEVS scade numai la efort nu au indicaţie chirurgicală, dar necesită supraveghere atentă. Intervenţia chirurgicală în RA asimptomatică poate fi indicată când FEVS scade rapid <50% sau când diametrul telesistolic ventricular creşte rapid la examene seriate. Disfuncţia sistolică severă de VS nu reprezintă o contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală dacă nu se asociază cu alţi factori care determină un risc chirurgical inacceptabil de mare. La bolnavii asimptomatici cu RA severă la care FEVS este >50% tratamentul chirurgical poate fi indicat dacă dilatarea VS este marcată (diametrul telediastolic >70 mm sau diametrul telesistolic >50 mm)20_

Înlocuirea valvei aortice este cea mai frecventă intervenţie chirurgicală. Tipul de proteză se alege în funcţie de vârstă, de comorbidităţi şi de opţiunea informată a bolnavului. Repararea valvei aortice se face în cazuri selecţionate şi în centre cu experienţă, în formele de RA de tip I sau II după clasificarea Carpentier în care cuspele aortice sunt mobile şi fără calcificări. Repararea valvei aortice se face mult mai rar decât repararea valvei mitrale şi constă în resuspensia cuspei prolabante sau în repararea cuspei perforate.

Mortalitatea operatorie în protezarea sau în repararea valvei este de 1-4% în centre experimentate şi creşte la 3-7% dacă se face concomitent by-pass aorto-coronarian. Alţi factori preoperatori care cresc mortalitatea sunt vârsta înaintată şi disfuncţia sistolică de VS. Postoperator insuficienţa cardiacă este mai frecventă la bolnavii vârstnici, la cei cu clasă funcţională avansată de insuficienţă cardiacă şi la bolnavii cu FEVS <50% şi/sau cu dilatare telesistolică a VS >50 mm.

Tratamentul chirurgical în anevrismul rădăcinii aortei sau al aortei ascendente.

Indicaţiile operatorii în bolile rădăcinii sau ale aortei ascendente depind de mărimea dilataţiei şi de patologia care a determinat dilatarea (Tabelul 3)5.

Tabelul 3. Indicaţii chirurgicale în regurgitarea aortică severă (prin afectarea primară a valvei aortice) (după 5)

Chirurgia este indicată la bolnavii slmptematici.	I	**B**
Chirurgia este indicată **la** bolnavii asimptematici cu FEVS <50%	I	**B**
Chirurgia este indicată la bolnavii care au indicaţie de bypass aortocoronarian, de chirurgie a aortei sau de înlocuire a altei valve	I	**C**
Repararea valvei aortice poate fi o alternativă **la** protezarea valvulară, iar decizia este luată în cadrul Echipei Inimii	I	**C**
Chirurgia poate **fi** indicată la bolnavii asimptomatici cu FEVS >50%, dar cu dilataţie severă de ventricul stâng: **VSDTD** >70 mm sau VSDTS >50 mm (sau 25 mm/m2 la bolnavii cu suprafaţă corporală mică).	Ila	**B**

FEVS = fracţia de ejecţie a ventriculului stâng,
VSDTD = diametru telediastolic al ventriculului stâng,
VSDTS = diametru telesistolic al ventriculului stâng.

La bolnavii cu RA primară care au indicaţie de chirurgie valvulară se va interveni concomitent asupra aortei ascendente dacă diametrul aortic maxim este de >45 mm.

În RA secundară indicaţia de intervenţie chirurgicală se face în funcţie de patologia care a determinat dilatarea aortei. Toţi bolnavii cu diametrul aortei ascendente >55 mm au indicaţie chirurgicală. Bolnavii cu sindrom Marfan sau cu bicuspidie aortică necesită intervenţie chirurgicală la un diametru al aortei de 250 mm. Bolnavii cu sindrom Marfan care asociază factori de risc adiţionali vor fi operaţi la un diametru aortic 245 mm. Patologia rădăcinii aortei necesită reimplantarea arterelor coronare. La bolnavii tineri la care dilatarea rădăcinii aortice se asociază cu RA pe valvă aortică tricuspidă se poate repara valva concomitent cu chirurgia aortei fie prin reimplantarea sa, fie prin remodelare cu anuloplastie, dar intervenţia trebuie să se facă în centre cu experienţă.

La bolnavii care au indicaţie de bypass aorto-coronarian sau de interventii chirurgicale pentru alte valve se recomandă chirurgia concomitentă a valvei aortice numai dacă RA este severă. În RA moderată indicaţia chirurgicală este controversată şi se recomandă mai degrabă să nu se intervină asupra valvei aortice, deoarece progresia RA este lentă.

Predictorii de evoluţie favorabilă după repararea valvei aortice sunt o suprafaţă de coaptare a cuspelor de >4 mm, o înălţime a coaptării >9 mm şi o RA reziduală uşoară (grad <l).

Mortalitatea operatorie în chirurgia rădăcinii aortei care presupune reimplantarea arterelor coronare este mai mare decât în chirurgia izolată valvulară.

RA semnificative hemodinamic care apar după înlocuirea trascateter a valvei aortice (TAVR) pot fi tratate intervenţional prin implantarea unei alte valve în valva iniţială. TAVR pentru RA severă este în curs de investigare.

Tratament medicamentos

Terapia farmacologică la bolnavii cu RA cronică are un rol limitat deoarece nu influenţează progresia bolii.

Tratamentul insuficienţei cardiace sau a disfuncţiei ventriculare stângi asociate RA severe se face conform ghidurilor de insuficientă cardiacă cronică cu FE scăzută fie până ia rezolvarea chirurgicală a valvulopatiei, fie pe termen lung la bolnavii la care nu se intervine chirurgical. Se recomandă ca betablocantele să se administreze cu prudenţă în RA deoarece favorizează creşterea volumului regurgitant prin efectul bradicardizant cu alungirea diastolei şi prin creşterea tensiunii arteriale sistolice în urma creşterii debitului bătaie.

La bolnavii cu sindrom Marfan s-a demonstrat că betablocantele previn dilatarea aortei, iar utilizarea lor s-a extins, prin analogie, şi la bolnavii cu bicuspidie aortică şi aortopatie[21].

Bolnavii cu RA care asociază HTA (TA sistolică >140 mm Hg) vor fi trataţi cu vasodilatatoare: inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei sau sartani sau cu blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic. La bolnavii cu RA severă, asimptomatici şi care nu au HTA, tratamentul cu vasodilatatoare pentru scăderea postsarcinii şi a volumului regurgitant nu s-a dovedit benefic.

REGURGITAREA AORTICĂ ACUTĂ

Regurgitarea aortică (RA) acută este o urgenţă medicală care în absenţa tratamentului chirurgical evoluează către şoc cardiogen şi deces.

Etiologie şi patogeneză

Cauzele cele mai frecvente de RA acută sunt *endocardita infecţioasă şi disecţia de aortă.* În endocardita infecţioasă regurgitarea apare prin perforarea sau distrugerea cuspelor valvulare şi poate fi acută sau poate agrava o RA cronică. Disecţia acută de aortă poate determina RA prin mai multe mecanisme: prin dilatarea aortei la nivelul sinusurilor se produce coaptarea incompletă a cuspelor aortice; prin extensia disecţiei la inelul valvular apare flail-ul unei cuspe; prolabarea faldului de disecţie la nivelul orificiului aortic interferă cu închiderea valvei. RA acută iatrogenă poate să apară după *implantarea percutană de proteză aortică* sau *datorită disfuncţiilor protezelor valvulare.*

Fiziopatologie

În RAa, spre deosebire de RA cronică, VS nu se poate adapta rapid la creşterea bruscă a volumului telediastolic determinat de volumul regurgitant. Datorită suprasarcinii acute de volum scade debitul bătaie şi apare tahicardie compensatorie pentru menţinerea debitului cardiac. Presiunea sistolică din aortă nu se modifică semnificativ sau, în formele severe de RA acută, apare hipotensiune arterială sau şoc cardiogen. Presiunea diastolică creşte marcat şi rapid în VS determinând închiderea prematură a valvei mitrale, regurgitaţie mitrală diastolică şi presiuni crescute în atriul stâng şi în capilarul pulmonar, cu apariţia edemului pulmonar acut.

Tablou clinic

Bolnavii cu RA acută au dispnee severă sau sunt în şoc cardiogen. Pot fi prezente simptomele bolii care determină regurgitarea (de ex. durere toracică în disecţia de aortă). Bolnavul are stare generală gravă, paloare, cianoză, transpiraţii, extremităţi reci, puls tahicardie şi de amplitudine redusă prin vasoconstricţie periferică. În contrast cu formele cronice, în RA acută tensiunea arterială şi presiunea pulsului sunt normale sau scăzute şi semnele arteriale periferice sunt absente, ceea ce poate determina subestimarea severităţii regurgitării. Pulmonar pot fi prezente raluri de stază sau edem pulmonar acut.

Suflul diastolic de regurgitare are durată scurtă şi intensitate scăzută şi se însoţeşte de un scurt suflu sistolic de mică intensitate. Suflul diastolic nu este audibil în tahicardia marcată în care diastola este scurtă. Galopul protodiastolic este frecvent, galopul presistolic este absent. Zgomotul I are intensitate scăzută datorită închiderii premature a valvei mitrale.

La bolnavii care au RA cronică se poate suprapune RA acută care este frecvent determinată de endocardita infecţioasă şi care agravează simptomele şi determină scăderea tensiunii arteriale. Suflul de regurgitaţie aortică devine mai scurt şi apar semne de stază pulmonară.

Investigaţii paraclinice

ECG evidenţiază tahicardie, fără alte modificări specifice bolii. În endocardita infecţioasă

apariţia blocurilor atrio-ventriculare poate indica prezenţa unui abces perivalvular aortic.

La examenul *radiologic pulmonar* sunt prezente semne de congestie venoasă pulmonară cu hiluri mari şi edem pulmonar marcat. Cordul este de dimensiuni normale. În disecţia de aortă, aorta ascendentă poate fi dilatată.

TABELUL 4. **Indicaţii chirurgicale în anevrismul rădăcinii aortice sau al aortei ascendente (independent de severitatea regurgitării aortice)** (după 5)

Repararea valvei aortice prin reimplantare sau prin remodelare cu anuloplas-k/i'♦-iih'!/-itie se recomandă la bolnavii tineri cu dilataţie a rădăcinii aortice şi cu valva aortică tricuspidă, dacă este efectuată de echipă chirurgicală cu experienţă	I	C
Chirurgia este indicată la bolnavii cu sindrom Marfan şi cu dilataţie a rădăcinii aortice şi cu diametrul maxim al aortei ascendente 50 mm	I	C
Chirugia trebuie luată în considerare la bolnavii cu afectarea rădăcinii aortice la care diametrul maxim al aortei ascendente este:		
45 mm în sindromul Marfan asociat cu factori adiţionali de risc sau la bolnavii cu mutaţii TGFBRJ sau TGFBR2	IIa	C
50 mm în bicuspidia aortică asociată cu factori adiţionali de risc* sau cu cu coarctaţie	IIa	C
55 mm pentru toţi bolnavii	IIa	C
Dacă este indicată chirurgia pentru valva aortică, trebuie luată în considerare şi înlocuirea rădăcinii aortice sau a aortei ascendente dacă diametrul aortei este 45 mm, mai ales la bolnavii cu bicuspidie aortică.	IIa	C

*Factori adiţionali de risc: istoric familial de disecţie de aortă (sau istoric personal de disecţie vasculară spontană), RA severă sau regurgitare mitrală severă, dorinţa de a avea o sarcină, hipertensiune sistemică şi/sau creşterea dimensiunii aortice cu >3 mm/an.

Prin *ecocardiografie* se confirmă diagnosticul şi se evaluează severitatea RA acute. La examenul Doppler sunt prezente criteriile de regurgitaţie severă. În formele foarte severe de RA la Doppler continuu vitezele telediastolice ale fluxului regurgitant se apropie de zero, datorită egalizării presiunilor diastolice din aortă şi din ventricul. VS este de dimensiuni normale, iar FE este crescută prin stimulare adrenergică. Pot fi prezente regurgitarea mitrală diastolică şi închiderea precoce a valvei mitrale, înainte de complexul QRS pe ECG, evidenţiată în modul M. Ecocardiografia transesofagiană este indicată pentru diagnosticul etiologic, mecanismul regurgitării şi pentru complicaţiile perianulare.

Tratament

Intervenţia chirurgicală promptă reprezintă singura şansă de supravieţuire a bolnavului cu RA acută. În aşteptarea intervenţiei chirurgicale bolnavul trebuie internat şi supravegheat în secţia de terapie intensivă. Tratamentul cu medicamente inotrop pozitive (dopamină sau dobutamină) şi/sau cu vasodilatatoare (nitroprusiat de sodiu) se face în funcţie de TA şi de alţi parametri hemodinamici. Balonul de contrapulsaţie este contraindicat în RA acută deoarece prin umflarea sa în diastolă se agravează regurgitarea. Administrarea de betablocante este contraindicată deoarece pot precipita deteriorarea hemodinamică.

În RA acută din disecţia de aortă intervenţia chirurgicală este urgentă pentru corecţia disecţiei şi înlocuirea valvei. În RA acută din endocardita infecţioasă momentul intervenţiei chirurgicale se face în funcţie de statusul hemodinamic al bolnavilor. La bolnavii care sunt instabili hemodinamic este indicată chirurgia de urgenţă asociată tratamentului antibiotic. La bolnavii stabili hemodinamic intervenţia chirurgicală poate fi temporizată 5-7 zile, perioadă în care se administrază tratament antibiotic pentru controlul infecţiei. Bolnavii necesită monitorizare atentă pentru depistarea semnelor clinice sau ecocardiografice de instabilitate hemodinamică, care necesită chirurgie de urgenţă.

BIBLIOGRAFIE

I. lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24: 1231-43.
2. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation. 2002; I06:2224-30.
3. Gi:issl M, Khosla S, Zhang X, et al. Role of circulating osteogenic progenitor cells in calcific aortic stenosis. J Am Coli Cardio!. 2012 Nov 6;60(19): 1945-1953.
4. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. N Engl J Med. 2013; 368:503-12.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 20I7 Sep 2l ;38(36):2739-279 l.
6. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinica! practice. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:254-275.
7. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinica! implication for patients with low ejection fraction. Heart. 2011;97:721-6.
8. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. Eur Heart J. 2008;29:1043-8.
9. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med. 1999;341:142-147.
10. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. Circulation 201O;121: 151-156.
11. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-Term Outcomes of Inoperable Patients With Aortic Stenosis Randomly Assigned to Transcatheter Aortic Valve Replacement or Standard Therapy Circulation. 2014; 130: I483-1492.
12. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. CoreValve US Clinica! Investigators. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. J Am Coli CardioI 2016;67:2565-2574.
13. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. for the SURTAVI lnvestigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2017;376:1321- 31.
14. Gaasch WH "Clinica! manifestation and diagnosis of chronic aortic regurgitation" www.uptodate.com.
15. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular lmaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular lmaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013; 14:611-644.
16. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, Cuellar-Calabria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, lsselbacher EM, Lindsay JM, McCulloch M, Michelena HI, Nienaber CA, Oh JK, Pepi M, Taylor AJ, Weinsaft JW, Zamorano JL, Dietz H, Eagle K, Elefteriades J, Jondeau G, Rousseau H, Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular lmaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr 2015;28: 119-182.
17. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of severity of aortic regurgitation using the width of the vena contracta: a clinica! color Doppler imaging study. Circulation 2000; 102:558 - 64.
18. GriffinBP, Flachskampf FA, Siu S, Weyman AE, Thomas JD. The effects of regurgitant orifice size, chamber compliance, and systemic vascular resistance on aortic regurgitant velocity stope and pressure half-time. Am Heart J 1991;122:1049 - 56.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lan-

cellotti P, Muram D, Picard MH, Rietzsche\ ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28: 1-39.e14.

20. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler- . Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence . of guideline adherence toward early surgery. J Am Coli Cardio! . 2006;47: 1012-1017.

2I. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Delorme G, . Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. Circulation. 2012; 125 :226-232.

CAPITOLUL

12 Valvulopatiile cordului drept (tricuspidiene, pulmonare)

Date generale 255
Valva tricuspidă 256
Stenoza tricuspidiană 256
Regurgitarea tricuspidiană 260
Valva pulmonară 265
Stenoza pulmonară 266
Regurgitarea pulmonară 267
Bibliografie 269

DATE GENERALE

Valvulopatiile cordului drept, deşi mult mai puţin frecvente decât cele ale cordului stâng, pot COn:!_plica însă semnificativ evoluţia pacienţilor. ln Euro Heart Survey, studiu ce a înrolat 5001 pacienţi cu valvulopatii severe, primare, frecvenţa valvulopatiilor cordului drept a fost de 1%[1].

Valvulopatiile cordului drept, în special cele ale valvei tricuspide, însoţesc fecvent valvulopatiile stângi, care în aceste cazuri sunt mai severe şi sunt răspunzătoare de simptomatologie şi tabloul clinic şi, în plus, dictează managementul terapeutic. Regurgitarea tricuspidiană (RT) este cel mai frecvent secundară evoluţiei valvulopatiilor stângi şi dezvoltării hipertensiunii pulmonare (HTP). Regurgitarea pulmonară este frecvent rezultatul unei malformaţii congenitale cardiace preexistente.

Valvulopatiile inimii drepte primare, determină semne de insuficienţă cardiacă dreaptă importante, lipsind dispneea de efort, caracteristică insuficienţei cardiace stângi. Pacienţii au turgescenţa venelor jugulare, edeme periferice semnificative, hepatomegalie şi reflux hepato-jugular, dar nu prezintă ortopnee sau dispnee paroxistică nocturnă. Uneori este dificil de făcut diferenţa dintre fatigabilitatea prezentă în insuficienţa cardiacă dreaptă şi dispneea de efort, dar o anamneză atentă lămureşte aceste aspecte. Auscultaţia, manevra cea mai importantă în examentul obiectiv al pacienţilor valvulari, trebuie făcută cu atenţie pentru a putea deosebi suflurile sistolice sau diastolice ale valvulopatiilor drepte de cele ale valvulopatiilor stângi. Din semiologia clasică este de reţinut semnul Carvallo: intensificarea suflurilor la nivelul valvei tricuspide în inspir profund.

Diagnosticul este realizat de diferite metode imagistice: ecocardiografia (metoda de preferat, fiind accesibilă, neinvazivă, repetabilă în orice moment sau condiţii) transtoracică sau transesofagiană, tomografia computerizată, rezonanţa magnetică cardiacă şi, în cazuri selecţionate, cateterismul cardiac.

Diagnosticul pozitiv este obţinut prin integrarea tuturor simptomelor şi semnelor obiective cu datele paraclinice imagistice.

Diagnosticul diferenţial pune probleme doar stetacustic, dar în majoritatea cazurilor ecocardiografia lămureşte aceste probleme.

VALVA TRICUSPIDĂ

Valva tricuspidă (VT), numită uneori „valva uitată", este deseori utilizată de către cardiologi doar pentru evaluarea hipertensiunii pulmonare (HTP), iar chirurgii speră să se repare prin scăderea HTP.

Aparatul valvular tricuspidian este o structură complexă, format din trei cuspe (anterioară, septală şi posterioară), inelul tricuspidian (cu o geometrie variabilă), cordaje şi trei muşchi papilari, care au inserţie pe septul interventricular şi pe peretele liber al ventriculului drept (VD)[2]. Cuspele sunt inegale ca mărime, iar cuspa septală este mai mică decât celelalte două şi îşi are inserţia mai apical faţă de planul inelului mitral. Cuspa anterioară este cea mai mare şi practic prin orientarea şi inserţia sa, separă calea de intrare de cea de ieşire a VD3. Cordajele au lungime diferită, astfel că determină o excursie redusă pentru cuspele septală şi inferioară şi una excesivă pentru cuspa anterioară. Inelul tricuspidian are formă de şa (asemănător inelului mitral), dar este incomplet, fiind susţinut de miocardul bazal al VD. Aceste particularităţi anatomice explică de ce dilatarea VD duce repede în evoluţie la dilatarea inelului tricuspidian cu apariţia regurgitării tricuspidiene (RT) frecvent, în timp ce dilatarea izolată a atriului drept (AD) nu determină dilatare de inel tricuspidian şi RT semnificativă3.

Valva tricuspidă aparţine întotdeauna VD, fiind unul dintre elementele de recunoaştere anatomică ale acestuia[2].

Aparatul valvular tricuspidian poate fi evaluat în întregime ecocardiografic din multiple incidenţe atât transtoracic (parasternal drept, parasternal ax scurt, apical 4 camere şi subxifoidian 4 camere, prima incidenţă fiind utilă pentru vizualizarea cuspelor anterioară şi posterioară, iar următoarele pentru cea septală şi cea anterioară), cât şi transesofagian (incidenţe: mezoesofagiană 4 camere, la baza inimii la 60°, bicavală la 0° şi gastrică longitudinală la nivelul inimii drepte)2. În viitor, imaginea integrală a aparatului valvular tricuspidian va fi oferită de ecocardiografia tridimensională. Fluxul transtricuspidian poate fi evidenţiat prin Doppler spectral, cu o morfologie foarte asemănătoare fluxului mitral, dar cu viteze mai mici, datorită faptului că suprafaţa efectivă a orificiului tricuspidian este mai mare decât cea a orificiului mitral.

STENOZA TRICUSPIDIANĂ

Stenoza tricuspidiană (ST) este rar întâlnită în practică şi când e prezentă, în majoritatea cazurilor, însoţeşte o valvulopatie stângă.

Ca definiţie reprezintă obstrucţia fluxului sanguin transtricuspidian,în cursul diastolei, din AD în VD, cu instalarea unui gradient presional transvalvular diastolic.

ETIOLOGIE ŞI ANATOMOPATOLOGIE

1. Reumatismul articular acut este cea mai frecventă etiologie a ST[4]. În acest caz se asociază frecvent şi RT şi afectarea valvelor inimii stângi, în special stenoză mitrală. Anatomopatologic apar modificări asemănătoare celor prezente în stenoza mitrală reumatismală: îngroşarea şi fibrozarea marginii libere a cuspelor, fuziunea comisurilor, fuziunea şi scurtarea cordajelor[5].

2. Sindromul carcinoid reprezintă, ca şi frecvenţă, a doua etiologie a ST.

Tumorile carcinoide sunt tumori maligne care secretă substaţe vasoactive. În cazul localizării hepatice sau extradigestive, substaţele vasoactive secretate de către acestea pot determina apariţia de depuneri de ţesut fibros la nivelul valvelor tricuspidă şi pulrnonară[4]. Depozitele de ţesut fibros de la nivelul cuspelor, determină retracţia lor şi apariţia ST, dar mai frecvent a RT. Depozitele de ţesut fibros apar şi la nivelul endocardului cavităţilor drepte, a sinusului coronar şi a arterei pulrnonare[4], 6. Substaţele vasoactive secretate de tumorile carcinoide sunt inactivate la nivel pulmonar,

explicând de ce afectarea inimii stângi este extrem de rară în sindromul carcinoid4.

3. Etiologia congenitală este rară: atrezia congenitală a valvei tricuspide sau asociată unor boli congenitale cu obstrucţie a tractului de ejecţie VD[4].

4. Tumori în AD: mixom, metastaze.

5. Trombi.

6. Vegetaţii voluminoase (mai frecvent cele fungice) la nivelul valvei tricupide[4].

Aceste formaţiuni pot determina obstrucţia orificiului tricuspidian, mimând ST.

7. ST poate să apară în cadrul unor boli sistemice: Boala Fabry, Fibroza endomiocardică, Lupus Eritematos Sistemic, Boala Whipple etc[4].

8. Rar ST se poate datora fibrozei sau aderenţelor secundare cateterelor intracardiace ale unui stimulator sau defibrilator[4].

9. Compresiunea extrinsecă dată de o tumoră extracardiacă, poate cauza rar ST[5].

FIZIOPATOLOGIE

Orificiul valvular tricuspidian are o arie de aproximativ 7cm^2. Când acesta se reduce sub 1,5 cm^2 este afectată umplerea diastolică a VD, creşte gradientul diastolic între AD şi VD şi clinic apar semne de insuficienţă cardiacă dreaptă. Un gradient mediu diastolic transtricuspidian mai mare de 5 mmHg este suficient pentru diagnosticul de ST[4], [5]. Acesta însă va trebui măsurat cu atenţie deoarece fluxul tricuspidian (la fel ca toate fluxurile inimii drepte) este influenţat semnificativ de respiraţie. Ca urmare a creşterii gradientului transtricuspidian, va creşte presiunea din AD, determinând dilatarea AD cu apariţia riscului de aritmii supraventriculare, în special fibrilaţie atrială şi trombi intraatriali. Presiunea crescută se va transmite retrograd, în venele cave şi va îngreuna întoarcerea venoasă, determinând insu-ficienţă cardiacă dreaptă, semnele acesteia fiind cu atât mai severe cu cât ST este mai severă. Efortul fizic, inspirul profund, administrarea de fluide rapid şi în cantitate mare, administrarea de atropină cresc gradientul transtricuspidian şi agravează simptomatologia[5].

TABLOU CLINIC

Simptomatologia în ST este cauzată de debitul pulmonar scăzut: fatigabilitate permanentă, la care se asociază presiunea crescută în calea întoarcerii venoase, congestia sistemică: edeme periferice, hepatomegalie, turgescenţa venelor jugulare, reflux hepato-jugular, ascită, respectiv insuficienţă cardiacă dreaptă. Severitatea simptomatologiei depinde de cât de severă este ST şi se agravează pe măsură ce scade aria orificiului tricuspidian. Simptomatologia descrisă apare la pacientul cu ST pură. Se pot asocia discomfort abdominal şi anorexie secundare congestiei viscerale, hepatomegaliei de stază şi revărsatului peritoneal.

Dacă ST se asociază cu valvulopatii ale inimii stângi, de cele mai multe ori acestea sunt mai severe şi în acest caz tabloul clinic va fi dominat de simptome date de ele. La un pacient cu valvulopatie stângă semnificativă, cel mai adesea stenoză mitrală, absenţa simptomelor date de creşterea presiunii în circulaţia pulmonară (dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă) ridică suspiciunea prezenţei asociate a ST.

Examenul obiectiv depinde şi el de asocierea cu valvulopatiile inimii stângi, caz în care predomină semnele date de acestea. La un pacient cu ST pură semnele de insuficienţă cardiacă dreaptă nu se asociază cu dispneea de efort, el tolerează bine decubitul şi nu prezintă raluri de stază pulmonară.

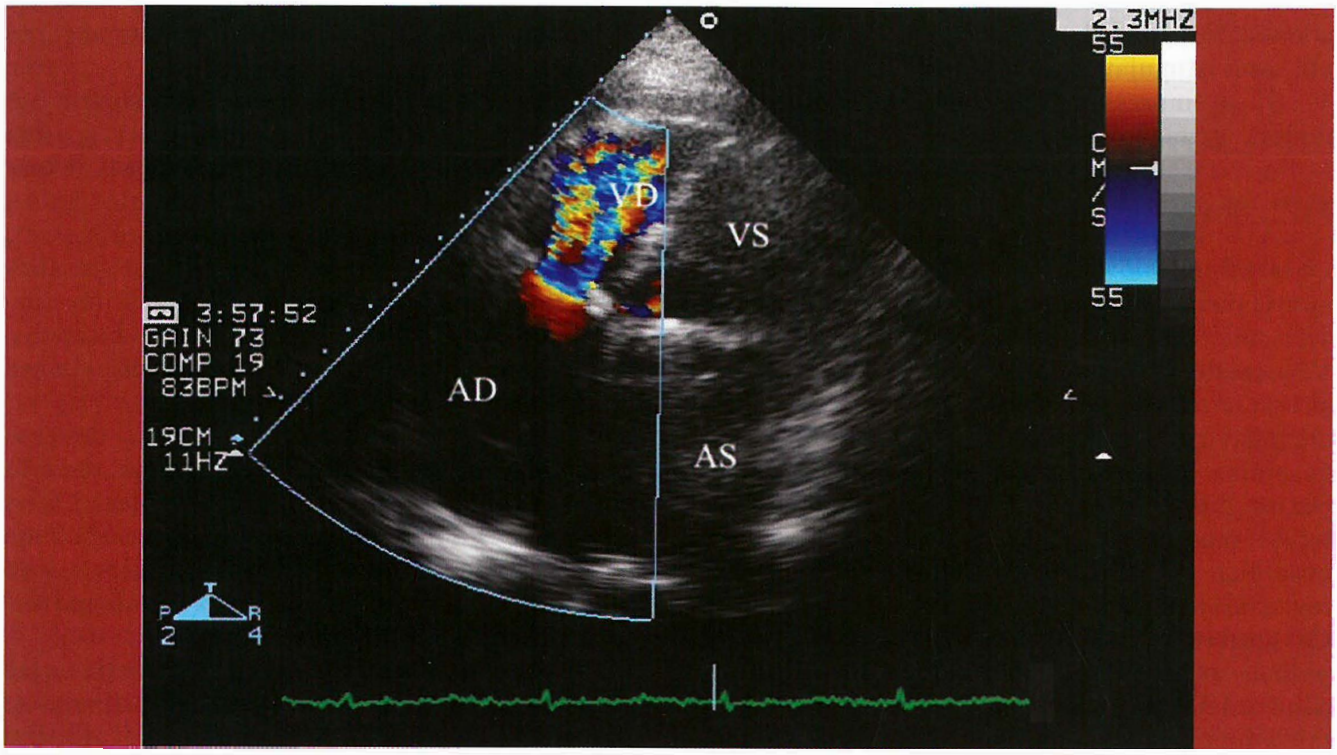
Examenul obiectiv cardiac: inspecţia arată turgescenţa venelor jugulare, la palpare se poate simţi freamătul diastolic la nivelul spaţiului 3-5 al marginii stângi a sternului, şocul apexian nu e deplasat, iar la auscultaţie se aude uruitura diastolică tot în spaţiul 3-5 intercostal stâng parasternal, suflu mai discret decât în stenoza mitrală şi care se accentuează la inspir profund sau alte manevre care cresc debitul cardiac drept (ridicarea membre-

lor inferioare, inhalare de nitrit de amil, efort izometric)[4, 5]. Se poate auzi şi clacment de deschidere a tricuspidei. În cazul asocierii cu stenoza mitrală toate aceste semne pot fi acoperite de stetacustica caracteristică acesteia. Însă absenţa ralurilor de stază pulmonare va trebui să ne ridice suspiciunea de ST asociată.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Electrocardiografia în caz de ritm sinusal va arăta semne de presiune crescută în AD: unde „p" largi şi înalte în derivaţiile DII şi VI. Se pot asocia tulburări de ritm supraventriculare: aritmie extrasistolică atrială şi, frecvent, fibrilaţie atrială.

sională (20) şi modul M arată cuspele tricuspide modificate şi cu mobilitate redusă. Detaliile bidimensionale ajută diagnosticul etiologic sau pot indica o cauză non-valvulară care mimează ST. Ecocardiografia Doppler color va arăta flux turbulent în diastolă la nivelul valvei tricuspide, aspect de „flacără de lumânare" în incidenţă apicală patru camere (asemănător celui din stenoza mitrală) (Figura I). La Doppler spectral se va înregistra flux diastolic transtricuspidian cu viteză mai mare decât cea normală şi cu o pantă de decelerare a primei unde (unda E de umplere pasivă a VD) cu atât mai aplatizată cu cât stenoza este mai severă (Figura 2). Pentru evaluarea severităţii se folosesc aceleaşi metode ca şi în stenoza mitrală,



;Figura 1. - Ecocardiografie transtoracică, incidenţă apicală 4 camere, modificată, bidimensional cu Doppler color, la un pacient cu stenoză tricuspidiană. Se observă flux diastolic turbulent Doppler color la nivelul valvei tricuspide. *AD* = atriul drept, *AS* = atriul stâng, *VD* = ventricul drept, *VS* = ventricul stâng.

Ecocardiografia transtoracică oferă diagnosticul complet pozitiv, etiologic, de severitate şi funcţional. Ecocardiografia bidimen-

fiind diferite doar valorile de graniţă. O ST severă este definită de o suprafaţă a orificiului tricuspidian 'S1 cm2, gradientul mediu

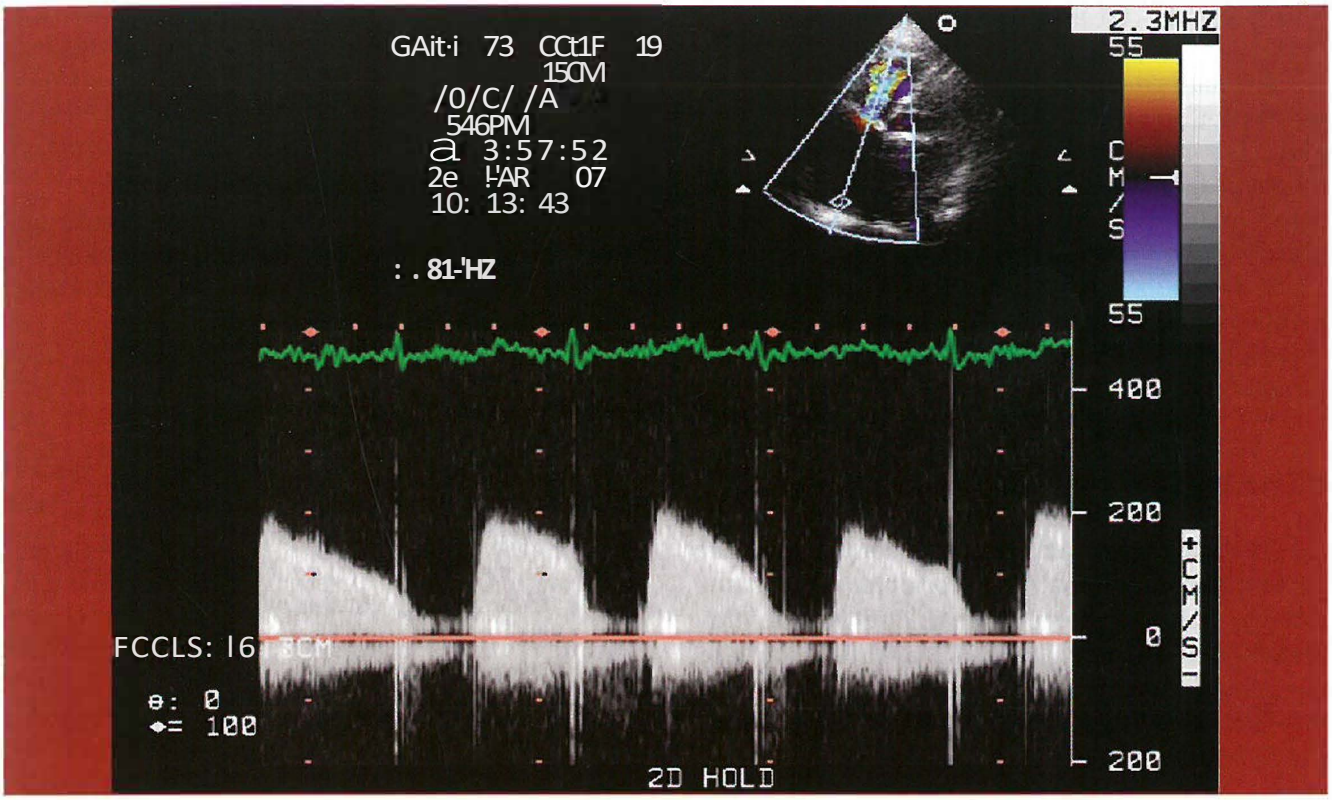


Figura 2. - Ecocardiografie transtoracică Doppler continuu la nivelul valvei tricuspide, înregistrat în incidenţă apicală 4 camere. Se observă fluxul diastolic de stenoză tricuspidiană.

transtricuspidian (Pmed) ::::S mmHg şi timpul de scădere a presiunii maxime la jumătate (PHT) >190 ms[4], 5, 7-9 (Tabelul J).

TABEL UL I. **Evalurea ecocardiografică a severităţii stenozei tricuspidiene[4],** 5, 7-9

Severitatea ST	Pmed (mmHg)	pHT (ms)	S (cm2)
severă	25	>190	:S1

Pmed = gradientul mediu transvalvular tricuspidian, pHT = timpul de scădere a presiunii la jumătate, S = suprafaţa orificiului tricuspidian.

Ecocardiografia transesofagiană are valoare doar la pacienţii fără fereastră ecografică transtoracică. Valva tricuspidă, fiind o structură cardiacă situată anterior, este mai bine evaluată transtoracic.

Radiografia toracică postero-anterioară arată lărgirea AD (marginea dreaptă inferioară a siluetei cardiace), eventual şi dilatarea venei cave superioare, dar conturul stâng al inimii rămâne nemodificat în ST pură[5].

Este rar necesară evaluarea prin alte metode imagistice pentru diagnosticul de ST, cum ar fi *Rezonanţa magnetică cardiacă* (RMN) şi *Tomografia computerizată.*

Cateterismul cardiac este indicat mai mult pentru evaluarea leziunilor asociate. Pentru evaluarea corectă în cazul ST este necesară măsurarea concomitentă a presiunilor din AD şi VD, cu două catetere, datorită variaţiei presiunilor cu respiraţia.

Coronarografia este indicată doar dacă există suspiciunea unei boli coronariene concomitente sau preoperator cardiac.

Diagnosticul pozitiv este obţinut prin integrarea tuturor simptomelor şi semnelor obiective cu datele paraclinice imagistice.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚU

În majoritatea cazurilor evoluţia depinde de valvulopatiile stângi concomitente; mai mult, ST încetineşte apariţia şi progresia simptomatologiei acestora. Pot apărea tulburări de ritm (mai frecvent fibrilaţie atrială), complicaţii tromboembolice (mai ales dacă se asociază fibrilaţia atrială), progresia insuficienţei cardiace drepte, până la anasarcă, insuficienţă hepatică, complicaţii infecţioase (endocardită infecţioasă) etc.

TRATAMENT

Tratamentul medicamentos este destinat pacienţilor simptomatici şi orientat spre insuficienţa cardiacă dreaptă (restricţie sodată, tratament diuretic), complicaţiile aritmice sau alte complicaţii prezente.

Conform Ghidului Societăţii Europene de Cardiologie, ST severă simptomatică şi ST severă la un pacient operat pentru o altă valvulopatie *au indicaţie chirurgicală* (clasă de indicaţie IC)9.

Tratamentul intervenţional (dilatare percutană tricuspidiană cu balonaş) determină frecvent postprocedural RT semnificativă şi nu există rezultate pe termen lung pentru această procedură9. Este indicat în prezent la pacienţii cu risc operator înalt şi la pacienţii la care se practică dilatare percutană cu balonaş mitrală, şi se poate face în cursul aceleiaşi proceduri4.

În ce priveşte tratamentul chirurgical, frecvent indicaţia este legată de intervenţia chirurgicală pentru o valvulopatie stângă severă. Rareori se poate practica valvulopastia tricuspidiană, modificările valvulare impunând de cele mai multe ori înlocuirea valvulară. Se preferă o proteză biologică mare şi nu mecanică datorită riscului de tromboză ridicat şi, în plus, durabilitatea unei proteze biologice în poziţie tricuspidiană este mai mare decât în poziţie aortică sau mitralăs, 8 9_

REGURGITAREA TRICUSPIDIANĂ

DEFINIŢIE

Insuficienţa sau regurgitarea tricuspidiană este definită ca prezenţa unui flux sanguin sistolic retrograd din VD în AD, ca urmare a incompetenţei aparatului valvular tricuspidian.

ETIOLOGIE ŞI ANATOMOPATOLOGIE. FIZIOPATOLOGIE

RT se clasifică în *funcţională (secundară)* când se datorează altei patologii cardiace sau pulmonare, dar cuspele sunt morfologic normale, şi *primară (organică)* când aparatul valvular tricuspidian este modificat[10].

Indivizii sănătoşi prezintă în proporţie de 80-90% un flux minim de RT, definit ca nepatologic după următoarele caractere ecocardiografice ale jetului: lungimea <I cm, aria <2,5 cm^2 şi reprezentând <18% din aria AD.

RT este des întâlnită în practică, în majoritatea cazurilor fiind *secundară (funcţională),* în urma dilatării VD sau/şi a inelului tricuspidian, din diferite cauze:

- creşterea presiun1Ĭ în circulaţia pulmonară, în cursul evoluţiei progresive a valvulopatiilor inimii stângi sau a altei patologii cardiace sau pulmonare care determină apariţia hipertensiunii pulmonare; o creştere a presiunii în VD peste 55 mmHg determină apariţia RT secundare;
- dilatarea şi alterarea funcţiei ventriculare drepte post infarct miocardic de VD, urmată de dilatarea inelului tricuspidian, mecanism la care se poate adăuga şi ischemia la nivelul muşchilor papilari[2];
- boli congenitale cardiace care determină creşterea presiunii în VD: stenoza pulmonară, defecte septale atriale sau ventriculare largi, sindrom Eisenmenger etc.

RT funcţională se agravează progresiv pe măsură ce boala de bază progresează şi la rân-

dul ei determină dilatarea adaptativă a VD, urmată de dilatarea inelului tricuspidian şi apariţia unui cerc vicios care va agrava boala de bază. RT funcţională scade sau poate chiar dispărea în urma tratamentului corect al bolii de bază şi a insuficienţei cardiace drepte[5].

RT *primară (organică)* este mai rară, în acest caz cuspele fiind modificate, având următoarea etiologie:

1. Boala reumatismală - fibrozarea cuspelor şi reducerea mobilităţii lor, fuziunea comisurilor şi a cordajelor, modificări ce frecvent se întâlnesc şi la nivelul valvei mitrale şi aortice, asociindu-se mai multe valvulopatii [10];

2. Congenitală:

- Boala Ebstein: modificarea cuspelor, inserţia apicală a uneia sau mai multor cuspe (frecvent cea septală) cu peste 1 cm (0,8 mm/m^2) faţă de planul inelului mitral şi limitarea mobilităţii lor (în special a celei anterioare) datorită scurtării cordajelor; RT apare datorită acestor modificări ale aparatului valvular tricuspidian[2];

- Canal atrioventricular (când defectul atrioventricular este însoţit de despicarea cuspei septale tricuspide),

- Transpoziţia corectată congenital de vase mari etc[5].

3. Endocardita infecţioasă - mai ales cea fungică, caz în care apar vegetaţii mari ce împiedică funcţionarea VT; alte cazuri comunicate au fost la pacienţi cu abuz de droguri intravenos, endocardită infecţioasă cu stafilococ auriu[5];

4. Sindromul carcinoid - depozitele de ţesut fibros de la nivelul cuspelor tricuspide şi al endocardului VD alterează mobilitatea VT şi apare RT şi ST; cuspele tricuspide sunt groase, rigide şi retractate[2]; uneori, aceste depozite fac să adere cuspele tricuspide la suprafaţa VD, determinând RT severă[5];

5. Poliartrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic, boli în care poate să apară inflamaţia cuspelor tricuspide;

6. Postiradiere - cuspele tricuspide se pot fibroza;

7. Posttraumatic[5];

8. Prolaps mixomatos de VT, frecvent fiind prezent şi prolapsul mixomatos al valvei mitrale;

9. Fibroza endomiocardică (Sindromul hipereozinofilie), boală care evoluează spre cardiomiopatie restrictivă, prezentă mai frecvent în Africa, determină o reactie inflamatorie la nivelul cuspelor[2], urmată de 'fibrozarea şi scurtarea lor şi a cordajelor tricuspide[5];

10. Iatrogenă - rar prezenţa cateterelor afectează închiderea valvelor şi de obicei RT este uşoară; sunt însă comunicate şi cazuri de pacienţi cu catetere de stimulator sau defibrilator cardiac, care determină fibrozarea cuspelor tricuspide şi alterează funcţionalitatea lor;

11. Tumori intracardiace drepte, cu interesarea aparatului valvular tricuspidian (mai frecvent mixom în AD);

12. Valvulopatii determinate de methysergide[5];

13. Afectarea multi-valvulară din sindromul Fen-phen (fenfluramine-phentermine utilizată în tratamentul obezităţii)[5].

În toate situaţiile, VD se va adapta la RT prin dilatare_ progresivă, pentru a menţine debitul curent. Insă, VD se adaptează mai bine şi cu păstrarea mai îndelungată a funcţiei contractile, în caz doar de suprasolicitare de volum, cum este în RT organică decât la suprasolicitare şi de volum şi de presiune cum este în RT funcţională [10]. RT severă va determina în final, invariabil, scăderea funcţiei sistolice VD, paralel cu dilatarea sa marcată.

Presiunea intraventriculară crescută va determina creşterea presiunii retrograd, în AD, cu dilatarea acestuia, apoi dilatarea venelor cave, a celor suprahepatice, creşterea presiunii în circulaţia venoasă periferică, apariţia congestiei venoase sistemice, respectiv insuficienţa cardiacă dreaptă.

TABLOU CLINIC

Simptomatologia pacienţilor cu RT diferă în funcţie de severitatea acesteia dar şi de

tipul ei, funcţională sau primară, respectiv de prezenţa sau absenţa hiperteniunii pulmonare[10].

În absenţa HTP, insuficienţa tricuspidiană, chiar şi cea semnificativă, este mult timp bine tolerată. La pacienţii cu HTP şi RT funcţională, debitul cardiac scăzut va face ca simptomatologia de insuficienţă cardiacă dreaptă să apară şi să evolueze progresiv mai repede, chiar şi cu tratament medicamentos corect[5].

Pacienţii prezintă simptome (edeme, hepatalgii, palpitaţii, dureri epigastrice, tulburări ale digestiei, meteorism, anorexie, în evoluţie caşexie) şi semne (edeme periferice masive, hepatomegalie, reflux hepato-jugular, vene jugulare turgescente, evoluând către ascită, icter, în final anasarcă) datorate stazei din circulaţia venoasă sistemică. Scăderea debitului ventricular drept explică fatigabilitatea marcată.

Însă mult mai frecvent RT se asociază la valvulopatiile stângi şi atunci tabloul clinic va fi determinat în esenţă de simptomatologia dată de către insuficienţa cardiacă stângă.

Examenul obiectiv general va arăta semnele enumerate mai sus. La examenul obiectiv al aparatului cardiovascular se va putea observa şi palpa impulsul hiperdinamic dat de VD, la nivelul epigastrului. La auscultaţie, elementul caracteristic este suflul holosistolic, de regurgitare, mai intens pe marginea stângă inferioară a sternului, accentuat la inspir profund (semnul Carvallo) şi la alte manevre care cresc umplerea VD (ridicarea membrelor inferioare, inhalare de nitrit de amil, efort izometric)[5, 10]. Se poate auzi zgomotul 3 dat de umplerea rapidă a VD, iar în caz de HTP dedublarea zgomotului 2 şi eventual suflu diastolic de regurgitare pulmonară în spaţiul II intercostal pe linia medioclaviculară stângă. Uneori se aude suflu diastolic (uruitură) tricuspidian, datorită debitului crescut din diastolă la nivelul VT[5].

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Electrocardiografia arată semne de încărcare dreaptă (hipertrofie VD, bloc minor de ramură dreaptă, „p" înalt DII şi V1). În prezenţa valvulopatiilor stângi aceste semne sunt acoperite de modificări corespunzătoare acestora, sau pe ECG semnele sunt nespecifice. Fibrilaţia atrială este prezentă frecvent[5].

Ecocardiografia, ca şi în cazul ST, oferă diagnosticul complet al RT. Datele eco bidimensionale orientează asupra etiologiei, iar evaluarea Doppler spectral şi color poate stabili severitatea, utilizând metodele de evaluare cantitative (se măsoară orificiul şi volumul regurgitării şi fracţia de regurgitare, respectiv procentul reprezentat de către volumul regurgitat din debitul total de umplere a VD) şi semicantitative (măsurarea Doppler color a dimensiunilor jetului de regurgitare). RT severă are o arie a jetului Doppler color mare (> 10 cm^2) (Figura 3). În aprecierea severităţii RT sunt importante şi semnele calitative, care deşi nu sunt specifice, ajută la diagnosticul diferenţial între RT severă şi cea uşoară. Semnele calitative sunt: dilatarea cavităţilor drepte, dilatarea venelor cave etc. De asemenea, esenţial în managementul terapeutic al RT semnificative, în special secundare, este dimensiunea inelului tricuspidian, un inel cu diametrul >40 mm sau >21 mm/m^2 fiind considerat indicaţie de intervenţie chirurgicală[10].

Datele ecocardiografice sunt esenţiale pentru diagnosticul etiologic, de care depinde în final managementul terapeutic corect la aceşti pacienţi. În RT reumatismală apare fibrozarea cuspelor şi reducerea mobilităţii lor, fuziunea comisurilor şi a cordajelor, modificări ce frecvent se întâlnesc şi la nivelul valvei mitrale şi aortice, asociindu-se mai multe valvulopatii[10]. Trebuie însă diferenţiată RT organică, în care apar modificările la nivelul aparatului valvular tricuspidian, de cea funcţională din valvulopatiile stângi care este determinată de HTP secundară, dar cuspele tricuspide sunt morfologic normale. În plus, în primul caz presiunea în artera pulmonară este în limite normale, în contrast cu RT secundară unei valvulopatii stângi, când există HTP şi se asociază alături de dilatarea cavităţilor drepte şi dilata-

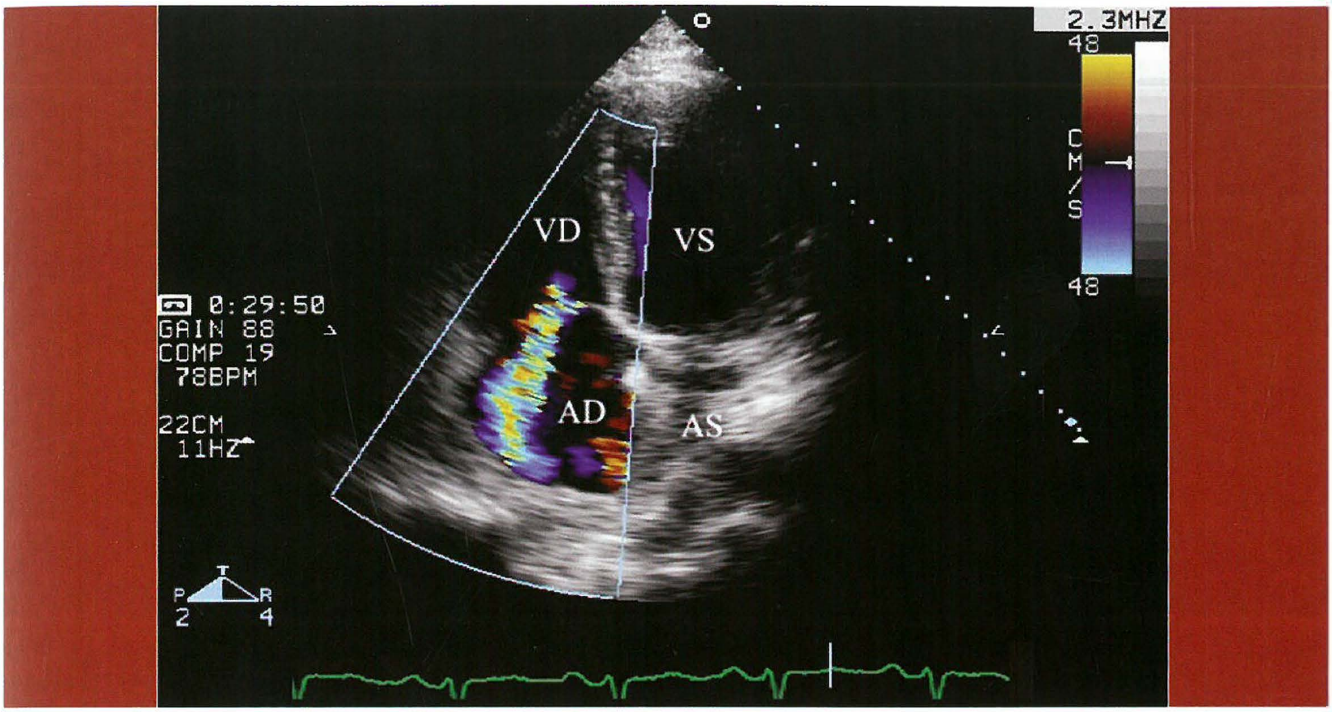


Figura 3. - Ecocardiografie transtoracică, incidenţă apicală 4 camere, bidimensional cu Doppler color, la un pacient cu regurgitare tricuspidiană. Se observă fluxul sistolic turbulent Doppler color de regurgitare tricuspidiană. *AD* = atriul drept, *AS* = atriul stâng, *VD* = ventricul drept, *VS* = ventricul stâng.

rea inelului tricuspidian[2]. Este importantă diferenţierea etiologică şi a mecanismului RT, pentru că aceasta va dicta tratamentul medicamentos, momentul şi tehnica operatorie optimă.

În endocardita infecţioasă, evaluarea dimensiunilor şi aspectului vegetaţiilor va putea evalua riscul de embolizare a acestora. De asemenea, datele ecocardiografice 2D vor stabili diagnosticul în cazul bolilor congenitale (Figura 4), prolapsului mixomatos de VT, sindromului carcinoid sau al tumorilor intracardiace (spre exemplu, mixomul AD - Figura 5).

În RT secundară unui infarct miocardic de VD se pot asocia dilatarea VD, afectarea contractilităţii globale a acestuia şi ischemia muşchilor papilari. Studiul ecocardiografic va reda dimensiunile VD şi gradul de alterare a funcţiei sistolice VD, date extrem de utile şi pentru aprecierea prognosticului pacientului.

Ecocardiografia transesofagiană nu are utilitate decât în cazul pacienţilor fără fereastră eco transtoracic. Cavităţile drepte şi VT sunt situate anterior şi accesibile transtoracic mai bine decât transesofagian.

Radiografia toracică postero-anterioară arată cardiomegalie cu semne ale dilatării AD (bombarea marginii drepte inferioare a siluetei cardiace) şi VD (ridicarea apexului cardiac de pe diafragm)10. În cazul asocierii patologiei cordului stâng apar modificări corespunzătoare.

Rezonanţa magnetică cardiacă şi *tomografia computerizată* oferă date morfologice legate de aparatul valvular tricuspidian. Reconstrucţia tridimensională prin RM oferă o mai bună evaluare a relaţiei dintre geometria VD şi inelul tricuspidian în cazul RT funcţionale[5]. Se obţin date importante despre funcţia VD (pentru cazuri corect selectate) şi o evaluare corectă în cazul afectării multivalvulare.

Cateterismul cardiac este indicat pentru evaluarea presiunilor intracavitare drepte şi în evaluarea patologiei multivalvulare.

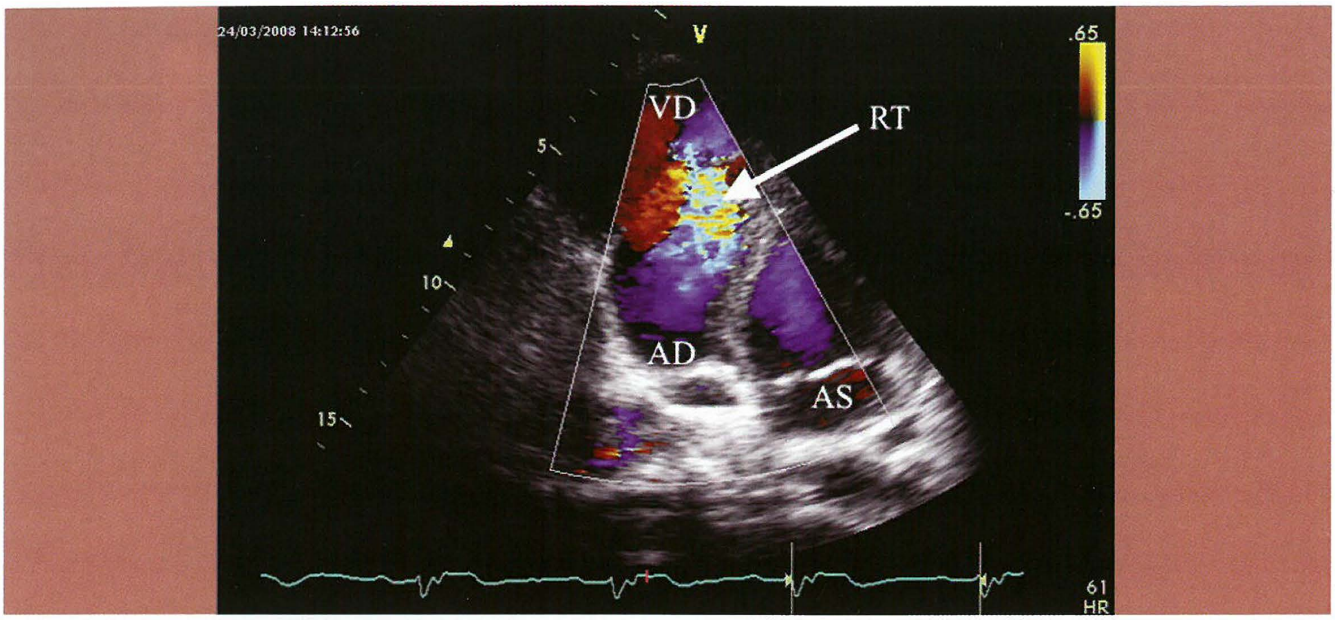


Figura 4. - Ecocardiografie transtoracică, incidenţă apicală 4 camere, modificată, bidimensional cu Doppler color, la un pacient cu boală Ebstein şi regurgitare tricuspidiană. Se observă flux Doppler color de regurgitare tricuspidiană (RT) şi poziţia apexiană a orificiului tricuspidian, datorită inserţiei apicale a cuspei tricuspide septale. *AD* = atriul drept, *AS* = atriul stâng, *VD* = ventricul drept.

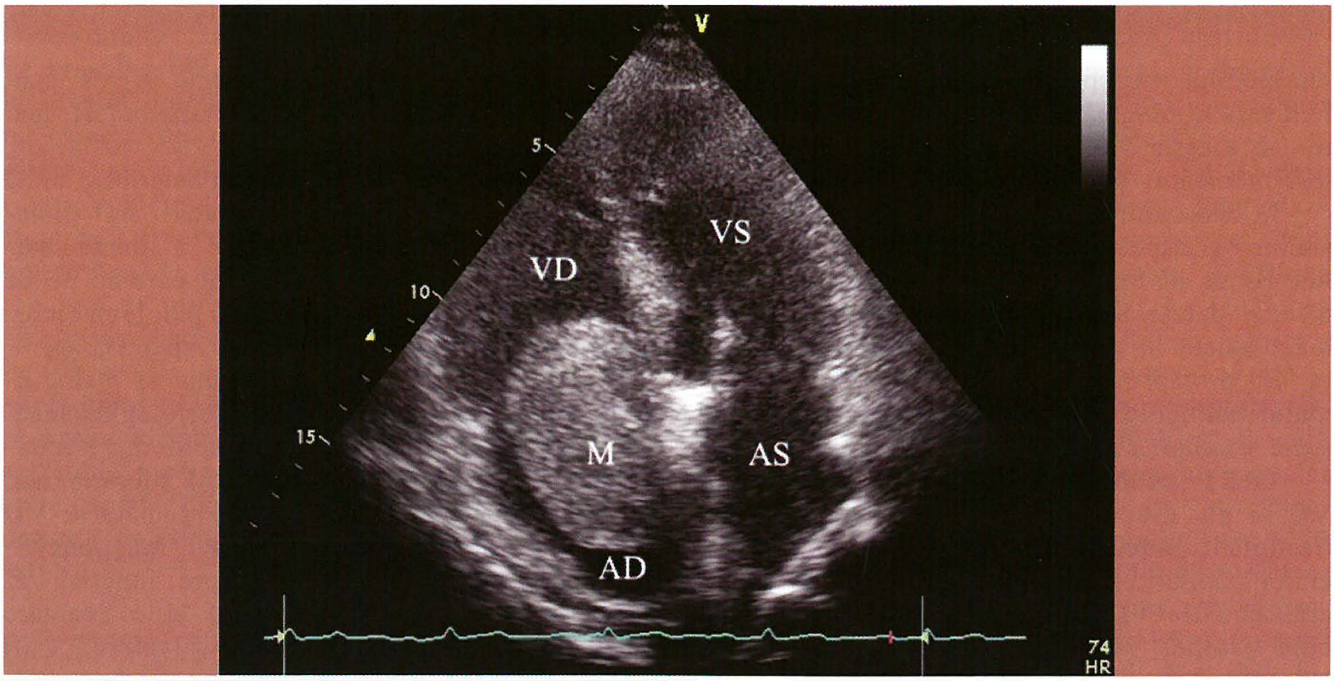


Figura 5. - Ecocardiografie transtoracică, incidenţă apicală 4 camere, la un pacient cu mixom **(M)** în atriul drept şi stenoză şi regurgitare tricuspidiană secundară.

Coronarografia este utilă înaintea unei intervenţii chirurgicale cardiace, la pacienţii cu risc cardiovascular crescut.

EVOLUTIE. COMPLICATU

La pacienţii cu RT organică şi fără HTP evoluţia este lentă şi simptomatologia bine tolerată[10]. În cazul RT secundare evoluţia depinde de afecţiunea primară şi de severitatea HTP.

Între complicaţii se pot enumera: aritmii supraventriculare (în special fibrilaţia atrială) şi ventriculare, tromboembolism pulmonar (mai rar ca în cazul ST), endocardita infecţioasă' insuficienţa hepatică etc.

TRATAMENT

Tratamentul *medicametos* urmăreşte, atunci când apare, insuficienţa cardiacă dreaptă. Pacienţii cu RT semnificativă au nevoie de tratament diuretic, uneori doze mari. Diureticul reduce volumul VD şi presiunea din AD, determinând reducerea severităţii RT[10]. Se recomadă diureticele de ansă, asociate cu un diuretic economisitor de potasiu (dacă nu există contraindicaţii: creatinina >2,5 mg/dl sau Cl creatinină <30 ml/min, K seric >5 mEq/1) şi urmărirea balanţei hidrosaline şi a funcţiei renale.

Tratamentul *chirurgical,* ca regulă generală, este indicat în caz de RT cu criterii ecocardiografice de severitate şi inel tricuspidian dilatat, tehnicile recomandate fiind anuloplastia pentru RT secundară şi înlocuirea valvulară pentru RT organică.Momentul operator optim este încă controversat, dar scopul principal este de a interveni înainte de deteriorarea ireversibilă a funcţiei VD[9, 11]. RT secundară moderată nu are indicaţie chirurgicală, chiar şi la pacienţii operaţi pentru valvulopatii stângi severe. Corecţia bolii valvulare stângi este urmată de scăderea HTP şi ulterior a gradului RT[5]. In schimb, dacă RT secundară moderată se însoţeşte de dilatarea inelului tricuspidian şi/sau dilatarea şi alterarea funcţiei VD, va trebui operată în acelaşi moment cu valvulopatia stângă[9, 12]. În cele mai multe cazuri, pentru corecţia chirurgicală a RT secundare se foloseşte anuloplastia cu sau fără inel. Rezultatul acestei proceduri trebuie verificat ecocardiografic transesofagian intraoperator şi dacă există RT reziduală, se va înlocui VT cu o proteză valvulară[5]. În cazul RT organice severe, cu indicaţie operatorie, este necesară în majoritatea cazurilor înlocuirea valvulară. Este de preferat o proteză biologică deoarece riscul trombogen în cazul protezelor mecanice tricuspidiene este foarte ridicat, necesitând un nivel de anticoagulare (INR 3,5-4,5) foarte apropiat de riscul hemoragic. Cercetările au arătat o durată de viaţă a protezelor biologice tricuspidiene mai lungă (peste 10 ani)[5]. În cazul pacienţilor cu RT datorată endocarditei infecţioase se recomandă excizia valvei infectate fără inserţia unei proteze în primul moment operator. Pacienţii tolerează bine lipsa valvei tricuspide în primele luni şi nu există pericolul infecţiei protezei. Se va insera ulterior (la 6-9 luni), după tratamentul corect al infecţiei, o proteză valvulară biologică[5].

VALVA PULMONARĂ

Valva pulmonară (VP) este o valvă sigmoidă cu trei cuspe, poziţionată anatomic superior şi anterior de valva aortică, despărţită de valva tricuspidă prin infundibulul pulmonar. Inelul valvular pulmonar are, la majoritatea subiecţilor, acelaşi diametru ca şi inelul aortic[7].

Valvulopatiile pulmonare sunt cel mai frecvent congenitale, fie izolate, fie în cadrul unor malformaţii cardiace congenitale complexe. Etiologia dobândită este rară şi atunci se asociază cu afectarea şi a altor valve, mai severă, drept urmare tabloul clinic este dominat de simptomatologia celeilalte valvulopatii, iar diagnosticul valvulopatiei pulmonare este o descoperire în cursul investigaţiilor.

STENOZA PULMONARĂ

DEFINIŢIE

Stenoza pulmonară **(SP)** este definită ca reducerea ariei orificiului valvei pulmonare cu obstrucţia ejecţiei ventriculului drept şi generarea unui gradient presionai sistolic transvalvular.

ETIOLOGIE

Cea mai frecventă etiologie este cea *congenitală* şi pacientul este de obicei diagnosticat şi tratat în copilărie[5, 6]. SP congenitală poate fi valvulară (valvă pulmonară unicuspă, bicuspă, acomisurală, bicomisurală[7]; valve displazice), sub- sau supravalvulară. SP congenitală poate fi izolată sau asociată altor malformaţii cardiace (tetralogia Fallot, defect septal atrioventricular etc), sau în cadrul unor sindroame congenitale complexe (Sindromul Williams, sindromul Noonan).

SP *dobândită* este foarte rară. Cauza poate fi reumatismală şi în acest caz afectarea este multivalvulară, iar SP însoţeşte alte valvulopatii mai severe, iar tabloul clinic este dominat de simptomatologia determinată de celelate valvulopatii, SP fiind descoperită întâmplător în cursul investigaţiilor. Valva pulmonară poate fi afectată în cadrul sindromului carcinoid, frecvent împreună cu valva tricuspidă. Plăcile carcinoide apar la nivelul tractului de ejecţie, dau constricţia inelului valvular pulmonar şi fibrozarea şi retracţia cuspelor, determinând stenoză sau/şi regurgitare pulmonară. În cazuri extrem de rare, SP poate fi cauzată de obstrucţie tumorală extrinsecă sau chiar de anevrism de sinus Valsalva[5].

FIZIOPATOLOGIE

În mod normal, aria valvei pulmonare este de aproximativ 2 cm^2, iar o scădere sub 60% determină un gradient semnificativ hemodinamic şi apariţia simptomatologiei[13].

Ventriculul drept se adapteză prin hipertrofie concentrică, menţinând debitul cardiac în limite normale. Gradul de hipertrofie este proporţional cu severitatea SP[13]. Retrograd creşte presiunea în atriul drept, apoi acesta se dilată progresiv. Ca urmare, întoarcerea venoasă este îngreunată si apare insuficienta cardiacă dreaptă clinic. În aval scade debitul pulmonar, explicând fatigabilitatea acestor pacienţi. Dacă SP nu este corectată, într-o etapă ulterioară apare dilatarea VD şi deprimarea funcţiei sistolice. Creşterea presiunii în AD poate determina deschiderea unui foramen ovale şi şunt dreapta-stânga la acest nivel[13]. Dilatarea AD şi VD duc secundar la dilatarea inelului tricuspidian şi apariţia regurgitării tricuspidiene secundare, care va creşte şi mai mult presiunea în AD şi va scădea debitul pulmonar - apare un cerc vicios, care va putea fi corectat doar prin îndepărtarea obstacolului (SP).

TABLOU CLINIC

SP la adult este mult timp asimptomatică.

Când apare simptomatologia, pacienţii, frecvent tineri, acuză fatigabilitate şi simptome datorate insuficienţei cardiace drepte, care şi domină tabloul clinic: edeme periferice, turgescenţă jugulară, meteorism şi discomfort abdominal, hepatomegalie.

Examenul obiectiv al aparatului cardiovascular arată la palparea regiunii precordiale un freamăt sistolic în spaţiul II intercostal stâng, iar la auscultaţie suflu sistolic de ejecţie în spaţiul II intercostal stâng, care iradiază spre baza inimii, accentuat în inspir, şi dedublarea zgomotului 2. Valva pulmonară necalcificată poate produce un clic protosistolic de ejecţie, care diminuă sau dispare în inspir profund[6].

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Electrocardiografia în SP severă va arăta hipertrofie de VD şi eventual tulburări de ritm

supraventricular, datorită presiunii crescute din AD.

Ecocardiografia confirmă diagnosticul de SP, lămureşte etiologia (în funcţie de morfologia cuspelor pulmonare) şi severitatea afecţiunii (măsurarea vitezei transvalvulare a fluxului sistolic şi calculul gradientului transvalvular). SP poate fi clasificată ca severitate, în funcţie de gradientul transvalvular pulmonar maxim (Pmax): SP uşoară (Pmax <36 mmHg), medie (Pmax = 36 - 64 mmHg), severă (Pmax >64 mmHg), conform Ghidului Societăţii Europene de Cardiologie (Tabelul 2)14. Ghidul Colegiului American de Cardiologie consideră SP severă la valori ale gradientului maxim transvalvular pulmonar peste 50 mmHg7, 15. Ecocardiografia bidimensională şi Doppler color arată sediul obstrucţiei (valvulară, sub sau supravalvulară), aspect foarte important pentru managementul intervenţional sau chirurgical în SP severă. De asemenea, depistează stenoze supraetajate la nivelul căii de ieşire a VD. Ecografia tridimensională oferă o vedere morfologică mult mai bună a valvei pulmonare.

TABELUL 2. **Evalurea ecocardiografică a severităţii stenozei pulmonare[7], 15**

Severitatea SP	Pmax (mmHg)
uşoară	<36
medie	36 - 64
severă	>64

Pmax = gradientul maxim transvalvular pulmonar.

Radiografia pulmonară poate arăta un cord de dimensiuni normale, dar frecvent se observă dilatarea poststenotică a arterei pulmonare (bombarea arcului cardiac mijlociu stâng). Vascularizaţia pulmonară poate fi normală sau redusă (hipertransparenţa câmpurilor pulmonare).

Cateterismul cardiac este rar indicat în SP, în cele mai multe cazuri pentru lămurirea diagnostică a malformaţiilor congenitale complexe, iar *angiografia pulmonară* se va face atunci când există. suspiciunea de stenoze asociate la nivelul arterelor pulmonare.

Rezonanţa magnetică cardiacă şi *computertomografia* sunt alternative imagistice atunci când ecocardiografia nu lămureşte diagnosticul.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢU

La pacienţii cu SP largă sau moderată frecvent evoluţia este foarte lent progresivă, rămân mult timp total asimptomatici şi uneori nu necesită tratament toată viaţa.

Pacienţii cu SP severă au indicaţie operatorie fermă, iar postoperator supravieţuirea este similară cu cea a populaţei generale[13].

TRATAMENT

Pacienţii asimptomatici cu gradient maxim transvalvular pulmonar sub 25 mmHg, nu necesită niciun fel de tratament. Dacă apar simptome sau gradientul depăşeşte 50 mmHg, primul pas în management este *angioplastia percutană cu balon,* atât în cazul pacientului adult, cât şi al copilului7, 13. Această procedură are risc redus de mortalitate, morbiditate şi restenoză7.

În cazul pacienţilor cu SP şi regurgitare pulmonară (RP) asociată (ca şi în boala reumatismală, sindrom carcinoid) angioplastia percutană. cu balon nu este indicată, existând un risc mare de agravare a RP.

Pentru pacienţii cu SP severă la care nu se poate practica angioplastia cu balon, este indicată intervenţia chirurgicală: *valvulotomie sau protezare valvulară,* de preferat cu o valvă biologică (individualizare în funcţie de pacient). Dacă pacientul are SP severă dar este asimptomatic şi nu se poate practica angioplastie pulmonară percutană cu balon, se indică ca intervenţia chirugicală să fie făcută la gradient maxim transvalvular pulmonar peste 80 mmHg7, 15.

REGURGITAREA PULMONARĂ

DEFINIŢIE

Regurgitarea pulmonară este definită de prezenţa fluxului diastolic retrograd din artera

pulmonară în VD, generat de incompetenţa aparatului valvular pulmonar.

ETIOLOGIE

1. **Fiziologică:**

- Există o RP minimă la un procent mare dintre indivizii sănătoşi (40-78%[1,6]) şi nu are semnificaţie hemodinamică.

2. **Primară:**

- Congenitală (frecvent post-intervenţie chirurgicală pentru tetralogia Fallot sau după angioplastie percutană cu balon pentru **SP);**
- Post-reumatism articular acut;
- Sindrom carcinoid;
- Post-endocardită infecţioasă;
- Traumatism toracic.

3. **Secundară** (funcţională):

- Dilatare de inel pulmonar secundară hipertensiunii pulmonare;
- Dilatare de arteră pulmonară.

FIZIOPATOLOGIE

RP izolată produce încărcare de volum a VD, care se va adapta prin hipertrofie excentrică, dar evoluţia este extrem de lentă.

În cazul în care RP apare secundar hipertensiunii pulmonare, este însoţită şi de insuficienţă cardiacă dreaptă, iar simptomatologia se datorează acesteia şi bolii primare.

TABLOU CLINIC

Pacienţii cu RP izolată sunt mult timp asimptomatici.

Pacienţii cu RP secundară prezintă tabloul clinic al bolii primare, iar diagnosticul de regurgitare pulmonară este adesea o descoperire la investigaţiile paraclinice, de obicei la evaluarea ecocardiografică.

Auscultaţia cardiacă poate evidenţia suflu diastolic de regurgitare în spaţiul intercostal 3 sau 4 pe linia parasternală stângă, dar şi un suflu sistolic de ejecţie în spaţiul 2 intercostal pe linia parasternală stângă datorat creşterii debitului sistolic prin valva pulmonară în RP severă.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Traseul ECG în RP primară arată semne de încărcare diastolică a VD, respectiv aspect rSr' sau rsR' în derivaţiile drepte[5]. În caz de RP secundară hipertensiunii pulmonare, pe ECG va fi prezentă hipertrofia de ventricul drept.

Ecocardiografia este metoda de elecţie pentru diagnosticul insuficienţei pulmonare, stabilirea etiologiei, severităţii şi a repercursiunilor hemodinamice. Doppler-ul color oferă cu acurateţe maximă diagnosticul pozitiv şi de severitate. Este importantă evaluarea dimensiunilor, gradului de hipertrofie şi funcţiei sistolice ale VD.

Radiografia toracică arată dilatarea arterei pulmonare şi a ventriculului drept.

Rezonanţa magnetică cardiacă este utilă pentru diagnostic atunci când fereastra ecocardiografică nu permite o evaluare completă.

EVOLUŢIE

În cazul insuficienţei pulmonare secundare, tratamentul (de obicei, chirurgical) al bolii primare va determina scăderea hipertensiunii pulmonare şi astfel şi reducerea severităţii RP.

Insuficienţa pulmonară primară progresează către insuficienţă cardiacă dreaptă.

TRATAMENT

Regurgitarea pulmonară primară severă are indicaţie chirurgicală, deşi momentul optim operator este greu de stabilit. În majoritatea cazurilor se va opta pentru protezare valvulară cu proteză biologică, alograft.

În ultima perioadă s-a introdus implantul percutan de valvă pulmonară, la pacienţi cu RP severă după repararea chirurgicală a tetralogiei Fallot sau a altor malformaţii cardiace congenitale complexe[5].

BIBLIOGRAFIE

1. lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003; 24:1231-1243.
2. Feigenbaum H, Armstrong WF, Rhyan T. Feigenbaum's Echocardiography. Sixth ed. 2005. Lippincott Williams & Wilkins. 361-374.
3. Breburda CS. The Tricuspid valve. In:Roelandt JRTC. Three-dimensional Echocardiography of the Heart and Coronary Arteries. Van Zuiden. 145-151.
4. Popescu B, Călin A. Stenoza Tricuspidiană. În:Ginghină C. Mic Tratat de Cardiologie. ed II. 2017. Ed Academiei Române. 577-583.
5. Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease. In: Mann, Zipes, Libby, Bonow. Braumwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. 2015. Elsevier 1497-1504.
6. Rahimtoola H, Dell'Italia LJ. Tricuspid valve, Pulmonic valve and Multivalvular Disease In: FusterV, Alexander RW, O'Rourke RA, eds Hurst's The Heart, 10th ed. 1998. New York, Mc Graw Hill 1669-1688.
7. Bruce JB, Connolly HM. Right-Sided valve Disease in Adults. In: Otto C. The Practice of Clinica! echocardiography, 5th ed. 2017. Elsevier 651-673
8. Vahanian A, Alfieri O, Andreottu F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).Eur Heart J 2012; 33: 2451-2496.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for themanagement of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2017; 38: 2739-2791.
10. ălin A, Popescu B. Regurgitarea Tricuspidiană In: Ginghină C. Mic Tratat de Cardiologie. ed II. 2017. Ed Academiei Române. 585-598.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinica! Practice Guidelines. JACC 2017. 70 (2): 253-289.
12. Murariu D, Anwar AM, Song JK, et al. Heart valve disease: Tricuspid valve disease. In Lancellotti, Zamorano, badano, Habib. The EACVI Textbook of Echocardiography. Second edition. 2017. Oxford University Press. 299-313.
13. Călin A, Popa A. Stenoza Pulmonară In: Ginghină C. Mic Tratat de Cardiologie. ed II. 2017. Ed Academiei Române. 599-608.
14. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology; Association for European Paediatric Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) Eur Heart J 2010. 31(23): 2915-57.
15. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guideline. JACC 2008. 52: e143-e263.
16. Călin A, Popa A. Regurgitarea Pulmonară În: Ginghină C. Mic Tratat de Cardiologie. ed II. 2017. Ed Academiei Române. 609-614.

CAPITOLUL

13

Proteze valvulare

Tipuri de proteze 271
Alegerea tipului de proteză 275
Urmărirea pacientului după protezare 278
Tratamentul antitrombotic 281
Situaţii speciale (după angioplastie cu stent; sarcina) 283
Managementul perioperator. 284
Managementul supradozării AVK şi al sângerării 285
Complicaţiile protezelor 285
Tromboza/obstrucţia protezei valvulare 285
Embolia 287
Panusul 287
Dehiscenţa de proteză/regurgitarea patologică 288
Degenerescenţa protezei 288
Hemoliza 289
Endocardita infecţioasă 289
Mismatch-ul de proteză 290
Complicaţii specifice TAVI 290
Bibliografie 291

Primele intervenţii de înlocuire valvulară cu succes la om au fost efectuate de către grupurile conduse de Nina Braunwald, Dwight Harken, Albert Starr şi Lowell Edwards în 1960, când pentru înlocuirea valvei mitrale s-au utilizat proteze fabricate din poliuretan flexibil şi teflon [1]. În ziua de azi, intervenţiile chirurgicale de protezare valvulară reprezintă cele mai frecvente operaţii destinate patologiei valvelor[2]. Pacienţii supuşi unor astfel de intervenţii nu trebuie consideraţi vindecaţi, deoarece pe de o parte niciun model existent de proteză valvulară nu este ideal (riscul complicaţiilor induse de boala valvulară este înlocuit de complicaţiile determinate de proteză), iar pe de altă parte aceştia prezintă în mod frecvent comorbidităţi asociate (multe dintre ele secundare bolii valvulare), precum disfuncţia ventriculară diastolică/sistolică, boală cardiacă ischemică, hipertensiune pulmonară sau alte valvulopatii asociate. De aceea este obligatorie urmărirea periodică a pacienţilor care au suferit o operaţie de înlocuire valvulară3.

Există două categorii principale de proteze - *mecanice* şi *biologice* - având ca diferenţă de bază riscul de evenimente tromboembolice (mai mare pentru valvele mecanice) şi de degenerare structurală a protezei (mai mare pentru bioproteze), iar alegerea dintre cele două categorii ţine cont de o serie de particularităţi ale pacientului dar şi de dorinţa informată a acestuia[1], 3.

TIPURI DE PROTEZE – avantaje, dezavantaje, particularităţi hemodinamice

Toate tipurile de proteze valvulare sunt alcătuite dintr-un element fix pentru ataşarea

la locul de inserţie şi un element mobil (mecanic/biologic) care asigură închiderea/deschiderea normală a valvei. Indiferent de modul în care sunt concepute, toate valvele protetice creează un grad de obstrucţie comparativ cu valvele native. Trebuie precizat că aria totală a protezei valvulare este diferită de aria efectivă a orificiului valvular (AEO) - parametrii hemodinamici favorabili fiind legaţi de un raport optim între cele două (ideal AEO ar trebui să fie cât mai apropiată de aria totală a protezei) (Figura 1). De asemenea, toate valvele mecanice şi multe dintre valvele biologice prezintă în mod normal regurgitări transprotetice uşoare (fără impact hemodinamic, cu rol de spălare a protezei) considerate fiziologice [1, 3].

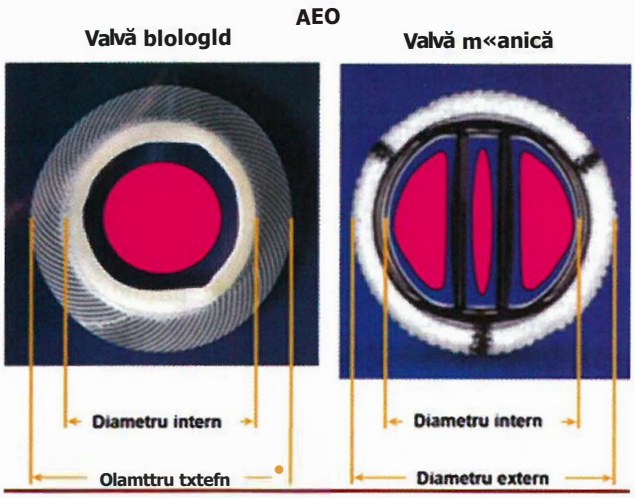


Figura 1. - Diametrul extern al protezei valvulare şi aria efectivă a orificiului valvular exemplificate în imagine pentru o proteză biologică şi o proteză mecanică bidisc.

Proteze metalice

Protezele metalice se împart în trei categorii- bidisc, monodisc şi tip „cuşcă" („ball-caged"), în principal în funcţie de modul în care este conceput elementul mobil.

Proteze tip cuşcă („ball-caged") - Starr -Edwards

Din punct de vedere istoric, acestea au fost primele valve mecanice implantate cu succes pe scară largă. Elementul fix este alcătuit dintr-o cuşcă din aliaj de stelit şi un inel de teflon acoperit cu polipropilenă (pentru sutura de miocard), iar elementul mobil dintr-o bilă de silicon (Figura 2 A). Avantajul acestui fel de proteză constă în durabilitatea foarte mare, de peste 40 de ani, dar acesta vine cu o serie de limitări - legate de dimensiunea mare a elementului fix, dimensiunea mică a AEO (risc mai mare de mismatch si tromboembolism) şi curgerea turbulentă intraprotetică ce poate duce la hemoliză (mai ales în asociere cu regurgitări paravalvulare) [1].

Proteze monodisc

Sunt alcătuite dintr-un element fix din titan sau aliaj Haynes 25 acoperit de un inel de teflon utilizat pentru suturarea valvei, elementul mobil fiind un disc din pirolit-carbon care se roteşte pe un pivot axial central la 60-80 ^{o}, creând două orificii inegale prin deschiderea sa. Există mai multe modele de valve monodisc. *Valva Bjork-Shiley* este formată dintr-un inel de aliaj care permite înclinarea unui disc convexo-concav ce este menţinut în poziţia de închis/deschis de două armături metalice (Figura 2 B). La acest tip de proteză există riscul ca în timp să apară fractura la locul de sudură a uneia dintre cele două armături (cel mai frecvent armătura externă), cu embolizare în circulaţie sau chiar desprinderea discului (conducând la regurgitare valvulară acută liberă) - eveniment cu mortalitate de peste 60%. Acest tip de proteză a fost retras în 1992, dar există în continuare pacienţi cu astfel de valve implantate, care necesită urmărire atentă; riscul de fractură nu este distribuit uniform - fiind semnificativ mai mare la cei la care proteza este în poziţie mitrală, are dimensiuni mari sau la pacienţii tineri[5].

Proteza Medtronic-Hall este alcătuită dintr-un schelet de titan acoperit cu un inel din teflon si prezintă un elemen mobil format dintr-un disc ce are un orificiu pentru a favoriza curgerea, ce se poate roti pe un pivot central până la 75 $^{\circ}$ (Figura 2 C). Prezintă cel mai bun pro-

fii hemodinamic şi de durabilitate dintre protezele monodisc, cu un risc redus de tromboembolie. Alte modele de proteză monodisc sunt proteza *Omnicarbon şi Lillehei -Kaster*[6]. Avantajele protezelor monodisc sunt legate de durabilitate (peste 30 de ani) şi de profilul hemodinamic şi riscul embolie mai favorabil faţă de proteza Starr-Edwards. Dezavantajul îl reprezintă AEO mai redusă la aceeaşi dimensiune faţă de protezele bidisc [1, 7].

Proteze bidisc

Protezele bidisc sunt alcătuite dintr-un inel fix şi din două discuri semicirculare, mobile, care baleiază pe un sistem de tip balama (Figura 2 D). Protezele bidisc au cel mai bun profil hemodinamic dintre toate protezele meca-nice (AEO mare, gradienţi transvalvulari reduşi), asociat cu riscul cel mai mic de tromboză, cu o durabilitate de aproximativ 25 de ani. Principalul dezavantaj al acestui tip de proteză o reprezintă necesitatea existenţei a trei jeturi de spălare, ceea ce conduce la o regurgitare fiziologică protetică mai mare faţă de celelalte două categorii de proteze metalice [1, 7]. Exemple de proteze bidisc sunt *Sorin Bicarbon* (inel titan), *Carbomedics* (inel titan şi carbon piro-litic), *Edwards-Mira, St Jude Medical, Med-tronic Advantage şi On-X* (compusă în totalitate din carbon pirolitic) [1, 3].

Proteze biologice

Principalul dezavantaj al protezelor metalice este riscul crescut de tromboembolism şi, în consecinţă nevoia de anticoagulare permanentă, care poate conduce, la rândul ei, la o serie de complicaţii. Acest motiv a dus la conceperea protezelor biologice.

Proteze heterograft cu stent

Sunt alcătuite dintr-o valvă de origine animală - din ţesut porcin (valvă prezervată în glutaraldehidă) – *Medtronic Intact/Mosaic, Hanock* (Figura 2 E) sau din ţesut bovin (valvă realizată din pericard) - *Carpentier-Edwards* (Figura 2 F), care este fixată pe un inel de sutură şi prezintă o serie de stenturi semirigide care au rolul de a menţine structura tridimensională corectă şi de a facilita implantarea. Variantele mai noi ale protezelor biologice sunt supuse unor tratamente speciale anticalcifiere şi sunt reconfigurate pentru a asigura o AEO maximă. Principalul avantaj al protezelor biologice îl reprezintă absenţa nevoii de anticoagulare permanentă datorită trombogenicităţii reduse a acestora, asociată hemodinamicii superioare (turbulenţă redusă a jetului transprotetic, cu risc redus de hemoliză). Pe de altă parte, din cauza materialului din care sunt realizate, protezele biologice sunt predispuse proceselor degenerative - fibroză, calcificări, perforaţii, alterări ale geometriei valvulare, cu impact negativ asupra durabilităţii lor, astfel încât între 30% şi 60% dintre pacienţi vor necesita înlocuirea protezei biologice la 15 ani de la implant[1]. Riscul de degenerare diferă în funcţie de o serie de factori. Astfel, protezele cu stent au o rată mai redusă de degenerare, rata de reintervenţie fiind de 14% la 12 ani. Poziţia protezei pare să influenţeze şi ea viteza proceselor degenerative, protezele utilizate în poziţie mitrală fiind mai susceptibile la deteriorare (posibil din cauza suprafeţei mai mari şi a presiunii de închidere mai mare la care sunt supuse). Totodată, vârsta la momentul implantului este un alt factor important - dacă la pacienţii peste 65 ani rata de degenerare este mai mică de 10% la 10 ani, la cei sub 35-40 de ani durabilitatea bioprotezelor este afectată sever, cu o durată medie de 5 ani. Alţi factori care pot accelera degenerarea sunt insuficienţa renală avansată, anomalii ale metabolismului calciului, sarcina şi hipercolesterolemia[1, 7, 8]. Reintervenţia în cazul protezelor se asociază cu un risc operator cu până la de 2-3 ori mai mare faţă de o intervenţie de novo [1, 3, 4].

Proteze heterograft fără stent („stentless")

Deşi prezenţa stenturilor creşte durabilitatea protezelor, acestea cresc diametrul total al protezei fără a creşte şi AEO, creând un grad de obstrucţie. De aceea, la pacienţii la

care riscul de mismatch este mare (de exemplu, cei cu diametru redus al rădăcinii aortice), utilizarea de valve fără stent asigură o curgere mai fiziologică cu gradienţi transvalvulari mai reduşi. Exemple de valve stentless sunt *Toronto SPV* (St Jude Medical), *Medtronic Freestyle* şi *Edwards stentless valve* (Figura 2 G). O categorie distinctă o reprezintă proteza *sutureless Edwards Intuity* - aceasta permite fixarea protezei de rădăcina aortică doar prin trei suturi, scurtând semnificativ timpul petrecut pe bypass cardiopulmonar [1, 7, 8].

Proteze homograft (allograft)

Se utilizează valve „allograft" aortice împreună cu rădăcina aortică care sunt prelevate de la donor în primele 24 h, fiind supuse apoi unui proces de sterilizare şi crioprezervare. Valva poate fi implantată izolat (în poziţie subcoronară) sau împreună cu rădăcina aortică (cu reimplantarea arterelor coronare la acest nivel). Acestea au o hemodinamică similară protezelor heterograft fără stent, cu o rată similară de degenerare. Un posibil avantaj specific ar fi legat de riscul mai redus de endocardită precoce - ceea ce ar putea face acest tip de valvă candidatul ideal în cazul pacienţilor cu endocardită extensivă a valvei şi rădăcinii aortice - deşi studiile randomizate nu au arătat o modificare a prognosticului acestor pacienţi prin utilizarea de homografturi aortice[8].

Autograftul pulmonar

Este utilizat în cazul procedurii Ross, unde valva şi rădăcina arterei pulmonare de la pacient sunt folosite pentru a înlocui valva aortică afectată, în locul acestora fiind implantat un homograft pulmonar sau aortic. Principalele avantaje sunt legate de hemodinamica similară cu valvele native (dacă intervenţia este realizată la copii, valva implantată în poziţie aortică poate creşte o dată cu pacientul, şi se adaptează de obicei la presiunile sistemice, fără dilatare sau degenerare), riscul foarte redus de endocardită şi prognosticul excelent pe termen lung. Potenţialele probleme includ degenerarea homograftului pulmonar,

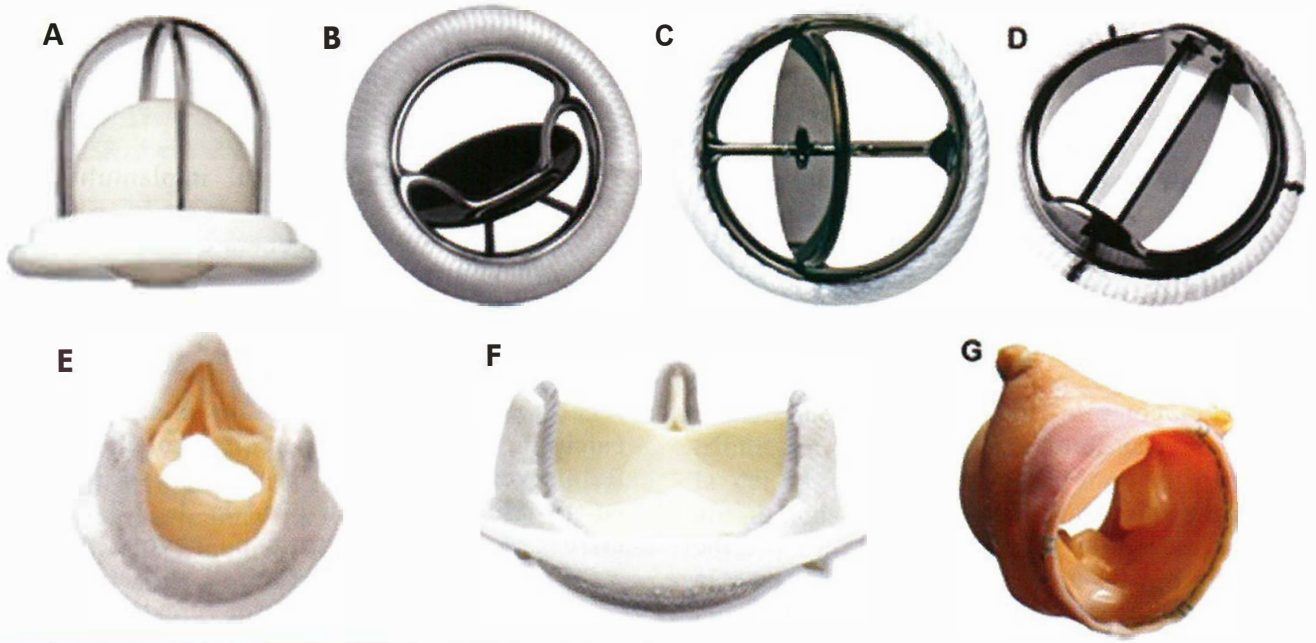


Figura 2. - Tipuri de proteze: cu bilă *(A)*; monodisc - Bjork-Shiley *(B)*; monodisc - Medtronic-Hall *(C)*; bidisc *(D)*; biologică din ţesut porcin *(E)*; biologică din ţesut bovin *(F)*; biologică fără stent *(G)*.

dilatarea autograftului pulmonar (în special la pacienţii care au dilatare de rădăcină aortică, precum cei cu bicuspidie aortică) şi faptul că intervenţia este laborioasă. Procedura este de elecţie la copii/pacienţi tineri cu prognostic bun (supravieţuire >20 de ani)9.

Proteze transcateter

Acestea sunt proteze biologice tricuspe montate într-o armătură metalică. Există două modele de valve aprobate pe scară largă pentru înlocuirea valvulară aortică transcateter (TAVI): *Edwards* (Sapien, Sapien XT, Sapien 3) - alcătuită din 3 cupse derivate din pericard bovin fixate pe un stent expandabil cu balon şi *CoreValve Medtronic* (CoreValve, Evolut R, Evolut Pro) - alcătuită din 3 cuspe derivate din pericard porcin fixate pe un stent autoexpandabil (Figura 3). Protezele sunt avansate transvalvular retrograd (prin abord femural) sau antegrad (prin abord apical VS) şi sunt apoi fixate prin expandare de valva nativă degenerată care ajută la ancorare. Având în vedere că protezele transcateter utilizează material biologic, acestea sunt şi ele supuse unui risc de degenerare similar protezelor biologice utilizate în chirurgie, dar momentan datele cu privire la durabilitatea pe termen lung (>10 ani) a protezelor folosite pentru TAVI este incertă l°.

ALEGEREA TIPULUI DE PROTEZĂ

Decizia de a opta pentru un anumit tip de proteză este multifactorială şi depinde în principal de riscul de sângerare şi de tromboembolism prin prezenţa unei valve metalice versus riscul de degenerare precoce şi de reintervenţie în cazul unei proteze biologice. În această decizie trebuie însă să ţinem cont şi de o serie de factori secundari precum hemodinamica şi riscul de mismatch, vârsta pacientului, comorbidităţi asociate (radioterapie), dorinţa pacientului de a evita tratamentul anticoagulant (atât ca riscuri dar şi prin limitele legate de dietă şi de participare la sporturi de contact), sarcina (risc teratogen de până la 3%). Apariţia TAVI a deschis noi opor-tunităţi în ceea ce priveşte înlocuirea bioprotezelor aortice degenerate (proceduri de tip „valve in valve") permiţând reducerea riscului

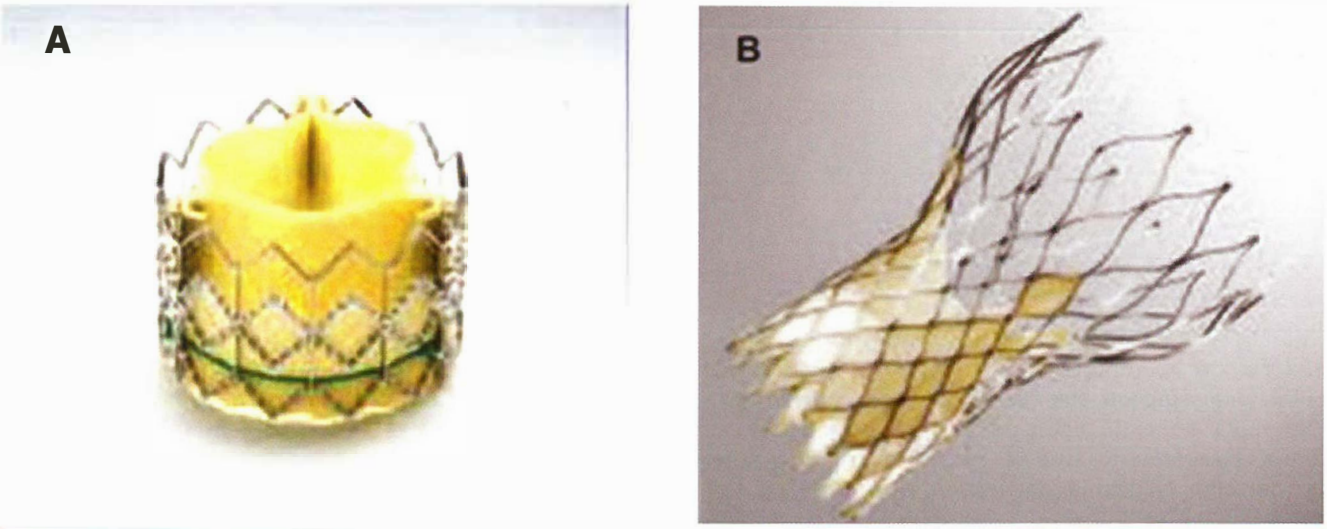


Figura 3. - Proteze biologice pentru implantare transcateter: Edwards Sapien *(A);* CoreValve Medtronic *(B).*

TABELUL I. **Recomandările Ghidurilor ESC/AHA 2017 pentru alegerea tipului de proteză în funcţie de particularităţile pacientului**

Clasa de recomandare/ Nivel evidenţă	În favoarea protezei metalice	În favoarea protezei biologice
I · C	Alegerea tipului de proteză se va face ţinând cont de dorinţa pacientului, după ce acesta a fost informat despre indicaţiile şi riscul tratamentului anticoagulant, posibilitatea unei reintervenţii şi riscurile asociate acesteia (în absenţa unei contraindicaţii absolute pentru tratament anticoagulant)	
	Pacienţi cu risc crescut de degenerare valvulară accelerată [1]	Risc major sângerare2/Refuzul/Imposibilitatea monitorizării !NR/Contraindicaţia tratamentului anticoagulant
		Istoric de tromboză pe valvă mecanică în ciuda tratamentului anticoagulant eficient
IIa - C	Pacienţii cu speranţă de viaţă bună, la care reintervenţia este cu risc crescut[3]	Pacienţi cu probabilitate redusă de reintervenţie4/Risc redus al reintervenţiei
	Pacienţi cu valvă mecanică în altă poziţie, care sunt deja pe tratament anticoagulant	Femeile care doresc sarcina
	Vârsta pacientului <60 de ani (proteză aortică) sau <65 ani (proteză mitrală) (Ghid ESC)/<50 de ani (Ghid AHA)	Vârsta pacientului >65 ani (proteză aortică) sau >70 ani (proteză mitrală) în contextul în care speranţa de viaţă a pacientului este mai mică decât durata estimată a bioprotezei
	Pentru pacienţii cu vârsta între (50) 60-65 ani/(50) 65-70 ani pot fi luate în considerare ambele tipuri de valvă	
IIb - C	Pacienţi aflaţi pe tratament anticoagulant pe termen lung[5]	Procedura Ross poate fi luată în considerare pentru pacienţii tineri, atunci când e de dorit evitarea tratamentului anticoagulant sau când acesta este contraindicat, cu condiţia să fie efectuată în centre cu experienţă

[1]Vârsta sub 40-50 de ani, hiperparatiroidie.
[2]Istoric de hemoragie cu risc vital (în special dacă nu e vorba despre o cauză potenţial corectabilă), discrazii sangvine cu risc de sângerare (hemofilii, trombocitopenii severe etc.), boală hepatică avansată.
[3]Speranţa de viaţă estimată la mai mult de IO ani, în funcţie de ţară, sex, vârsta pacientului şi comorbidităţi; Exemple de situaţii cu risc mare de reintervenţie: radioterapie ce a implicat şi aria cardiacă, aortă de porţelan, rădăcină aortică cu diametru redus - risc mare de mismatch în cazul unei proceduri de tip „valve-în valve".
[4]Pacienţii cu vârsta de peste 70 de ani au un risc de deteriorare structurală la 15 ani de sub 10%, în contrast cu cei de sub 50 ani care au un risc cuprins între 22 şi 50%, invers proporţional cu vârsta; de asemenea, unele centre cu experienţă foarte bună au un risc mai mic de reintervenţie.
[5]Pacienţi cu risc crescut de evenimente tromboembolice: fibrilaţie atrială, disfuncţie sistolică severă de VS, tromboembolism pulmonar, stări de hipercoagulabilitate.

N.B. În ceea ce priveşte protezarea tricuspidiană, din cauza velocităţilor şi presiunilor mici la care sunt supuse valvele, acestea prezintă riscul cel mai mare de tromboză; dintre valvele mecanice, valvele monodisc sunt cele mai predispuse la tromboză; în acest context, ori de câte ori este fezabil, se recomandă implantarea unei proteze biologice în poziţie tricuspidiană, mai ales că rata de degenerare este semnificativ mai redusă faţă de cele implantate în poziţie mitrală sau aortică.

operator, dar această opţiune este actualmente limitată de tipul de bioproteză implantată la pacient (nu toate protezele se pretează unei astfel de proceduri), de riscul mai mare de mismatch (valva nou-implantată va avea obligatoriu o dimensiune mai mică decât valva degenerată) şi de datele limitate legate de evoluţia pe termen lung a acestor pacienţi [1, 3, 10-11].

Atunci când sunt respectate recomandările ghidurilor în alegerea tipului de proteză, evoluţia postoperatorie a pacienţilor este similară din punct de vedere al mortalităţii, al riscului de endocardită infecţioasă, tromboembolie sau sângerare, cu dezavantajul unui risc mai mare de reintervenţie pentru cei cu proteze biologice. De altfel, creşterea tardivă a mortalităţii după 5-10 ani la pacienţii cu bioproteze se datorează riscului pe care îl aduce reintervenţia şi nu prezenţa protezei în sine[3, 4, 11, 12]. Recomandările ghidurilor ESC şi AHA din 2017 legate de alegerea tipului de proteză sunt sumarizate în Tabelul 13 [3, 4, 11].

În ceea ce priveşte alegerea între TAVI şi chirurgia cardiacă, decizia trebuie să ia în calcul atât particularităţile anatomice care pot limita procedura percutană, cât şi comorbidităţile extracardiace, expertiza locală şi riscul individual chirurgical. Datele existente la ora actuală arată că TAVI este superior terapiei medicale la pacienţii cu risc chirurgical foarte înalt, superior (sau cel puţin noninferior) chirurgiei la pacienţii cu risc înalt şi noninferior chirurgiei la pacienţii cu risc intermediar. Riscul de complicaţii vasculare, regurgitare paravalvulară şi nevoie de cardiostimulare permanentă este mai mare pentru TAVI, în timp ce riscul de sângerare majoră, insuficienţă renală acută şi fibrilaţie atrială este mai mare pentru chirurgia clasică, fără o diferenţă legată de complicaţiile cerebrovasculare[4, 13, 14]. În Tabelul 2 sunt sumarizate caracteristicile clinice şi anatomice care favorizează alegerea TAVI ca procedură de elecţie, precum şi comorbidităţi-

TABELUL 2. **Alegerea intervenţiei de protezare aortică** (TAVI vs chirurgie)[4]

În favoarea TAVI		**În favoarea chirurgiei cardiovasculare**
Caracteristici Clinice	**Particularităţi anatomice**	
STS/EuroSCORE II 2:4% (EuroSCORE I logistic2: 10%)	Acces favorabil transfemural	Imposibilitatea abordului
Comorbidităţi noncardiace severe	Radioterapie toracică în antecedente	Distanţă scurtă între inelul aortic şi ostiile coronare
Vârsta 2:75 ani	Aortă de porţelan	Inel aortic <18 mm/>29 mm
Antecedente de chirurgie cardiacă	Grafturi de by-pass aortocoronarian la risc de lezare în timpul stemotomiei	Distribuţia şi extensia calcificărilor nefavorabilă pentru TAVI
Fragilitate [1]	Deformări severe ale toracelui/scolioză severă	Prezenţa de trombi în VS/Aortă sau plăci de aterom ulcerate
Mobilitate redusă care poate afecta procesul de recuperare postchirurgie		Alte boli cardiace asociate care necesită chirurgie cardiovasculară[2]

[1]Există o serie de scoruri obiective propuse pentru evaluarea fragilităţii pacienţilor; dependenţa de oxigen, mobilitatea redusă, clearance-ul creatininei <30 ml/min, boala arterială periferică severă, bolile cerebrovasculare. Trebuie reţinut că în cazul în care supravieţuirea estimată a pacientului este de sub un an (din alte motive decât cele legate de severitatea stenozei aortice) nu se recomandă TAVI.

[2]Boală cardiacă ischemică fără posibilitate de revascularizare percutană, valvulopatie severă mitrală sau tricuspidiană, anevrism de aortă ascendentă, hipertrofie septală cu necesar de miomectomie

N.B. Trebuie reţinut că există limitări importante legate de scorurile de risc utilizate în practica curentă (STS, EuroSCORE) - acestea nu iau în considerare factorii importanţi care pot modifica riscul chirurgical, precum fragilitatea pacientului, aorta de porţelan, istoricul de radioterapie toracică.

le şi particularităţile care contraindică TAVI/favorizează abordarea ehirurgicală.

URMĂRIREA PACIENTULUI DUPĂ PROTEZARE

Având în vedere că pacienţii protezaţi sunt supuşi unor riscuri inerente determinate de prezenţa protezei valvulare şi mulţi dintre ei asociază şi alte comorbidităţi cardiace, evaluarea lor periodică este obligatorie.

Clinica

Indiferent dacă pacientul este asimptomatic sau nu, este foarte important să aflăm informaţiile legate de tipul de valvă implantat (atât tipul valvei, cât şi poziţia sa influenţează potenţialele complicaţii), indicaţia operatorie/valvulopatiile restante, istoricul de complicaţii al pacientului (endocardită infecţioasă, evenimente embolice) şi aderenţa şi eficacitatea tratamentului anticoagulant (pacient necompliant, INR labil). Uneori, examinarea protocolului operator poate oferi informaţii suplimentare - pacienţii care au fost operaţi pentru endocardită infecţioasă sau care aveau calcificări extensive sunt mai predispuşi la regurgitări (leak) paraprotetice[1, 3, 4].

În cazul disfuncţiilor de proteză, tabloul clinic este foarte variabil. Pacienţii cu disfuncţie subacută/lent instalată (tromboză nonobstructivă, regurgitări patologice intra/paraprotetice) pot fi asimptomatici sau se prezintă cu simptome şi semne de insuficienţă cardiacă (IC) progresivă (dispnee progresivă la efort, dispnee paroxistică nocturnă până la ortopnee, fatigabilitate, congestie sistemică), angină. În caz de colmatare de proteză sau de regurgitare acută intra/paraprotetică, tabloul clinic este dramatic, cu fenomene de insuficienţă cardiacă acută (dispnee severă instalată brusc, edem pulmonar acut, şoc cardiogen), sincopă, angină de repaus sau chiar moarte subită cardiacă (mai frecvent pentru protezele în poziţie aortică). Simptomele determinate de embolii şi hemoragii sunt legate de organul afectat (accident vascular cerebral, infarct miocardic, infarct renal, hemoragie digestivă). Istoricul de febră - mai ales dacă este asociat cu simptomatologie cardiacă - este sugestiv pentru endocardita infecţioasă (EI)[1, 3, 15].

Auscultaţia protezelor biologice este similară cu cea a valvelor native. Poate exista un clic de deschidere pentru bioprotezele în poziţie mitrală. Valvele metalice prezintă un clic de deschidere (de intensitate redusă) şi un clic intens de închidere, care se aude de obicei fără stetoscop. Absenţa clicului de închidere este patologică şi sugerează disfuncţie de proteză (spre exemplu, în cazul protezei Bjork Shiley, dispariţia/reducerea semnificativă a clicului de închidere sugera fractura armăturii externe)[1, 3, 15]. Pentru protezele în poziţie aortică, un suflu protomezosistolic de intensitate medie iradiat pe carotide este normal. Protezele cu bilă au multiple clicuri sistolice şi un clic de deschidere mai intens. Protezele monodisc pot avea şi un scurt suflu diastolic. Protezele metalice în poziţie mitrală pot prezenta un suflu diastolic de frecvenţă şi intensitate redusă[15].

Examene de laborator

Hemograma poate identifica anemie, consecinţă a hemolizei indusă de proteză (dacă aceasta apare brusc în evoluţia unui pacient, poate sugera apariţia unui leak paravalvular semnificativ) sau a EI. Totodată, trebuie reţinut că absenţa leucocitozei nu exclude EI - peste 50% dintre pacienţii cu EI au leucocitele <12.000/mmc. *Sindromul de retenţie azotată* poate complica EI sau insuficienţa cardiacă. *Hematuria* este prezentă în aproape 60% dintre cazurile de EI. *Hemoculturile* repetate sunt pozitive în mai mult de 90% dintre cazurile de EI. *Timpul de protrombină/JNR* oferă informaţii legate de eficienţa anticoagulării. *Peptidul natriuretic de tip B* are valoare diagnostică şi prognostică la pacienţii care dezvoltă simpotme de IC[1, 3, 4, 11, 14].

Electrocardiograma

Fibrilaţia atrială este frecventă în cazul înlocuirii valvulare mitrale. Apariţia unei deviaţii axiale drepte sau a unor seme de *hipertrofie ventriculară dreaptă* pot sugera supraîncărcarea ventriculului drept (VD) în cazul tromboemboliei. *Tulburările de conducere* (bloc de ram, bloc atrioventricular) pot apărea precoce (atunci când sunt complicaţii postoperatorii) sau tardiv - de cele mai multe ori secundar EI (abces paravalvular care cuprinde şi sistemul de conducere)[4, 11, 15].

Radiografia toracică/Cinefluoroscopia

Radiografia toracică simplă cu regim dur de raze ajută la localizarea, delimitarea şi examinarea structurilor protezei valvulare. Foiţele valvelor biologice nu se vizualizează în mod normal. Cinefluoroscopia este utilă pentru a evalua *mobilitatea discului/discurilor.* În cazul trombozelor parţiale, elementele mobile pot avea excursie limitată sau unul dintre discuri poate fi imobil. În colmatare, elementele „mobile" nu se mişcă. Când apare dehiscenţa de proteză, se poate observa o mobilitate anormală a protezei (inclusiv a elementelor fixe - inel etc.)[3, 4, 11, 14].

Ecografia cardiacă

Elementele metalice ale protezelor determină conuri de umbră şi artefacte care pot limita semnificativ vizualizarea şi evaluarea funcţiei protezei sau a posibilelor complicaţii (vegetaţii, trombi, regurgitări patologice), în special pentru valvele în poziţie mitrală. *Ecografia transtoracică 2D şi Doppler* este de elecţie ca primă metodă de diagnostic. În cazul în care imaginea obţinută este necorespunzătoare sau persistă suspiciunea unor complicaţii, în ciuda examenului transtoracic aparent normal, se recomandă completarea cu o *ecocardiografie transesofagiană,* care are sensibilitate crescută pentru identificarea vegetaţiilor şi cuantificarea regurgitărilor patologice. Utilizarea *metodei 3D* poate aduce informaţii suplimentare atât legate de anatomie (de exemplu, extensia unei dehiscenţe de proteză, prezenţa de trombi/panus, vegetaţii, abcese, pseudo-anevrisme, fistule) cât şi de funcţie (regurgitări intra/paraprotetice, mobilitate discuri)[3, 4, 11, 16].

Examinarea 2D este utilă în evaluarea excursiei elementelor mobile ale protezelor, a morfologiei (semne de degenerare pentru valvele biologice - îngroşarea foiţelor valvulare >3 mm, calcificări pe foiţele valvulare) şi a formaţiunilor ecogene anormale (panus, tromb, vegetaţie). La protezele TAVI, lungimea stentului depăşeşte planul inelului aortic către ventriculul stâng - cele expandabile prin balon prezintă marginea stentului la 2-4 mm de inelul aortic, în timp ce pentru protezele autoexpandabile stentul este mai lung, fiind acceptată o poziţie cu 4-6 mm (pentru prima generaţie de valve) respectiv cu 3-5 mm (pentru a doua generaţie de valve) faţă de inelul aortic. Indiferent de poziţia finală a protezei TAVI, o proteză poziţionată corect trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: poziţie stabilă în TEVS, să nu afecteze mobilitatea cuspei mitrale anterioare, să acopere complet inelul aortic în ax scurt, să nu obstrucţioneze ostiile coronariene şi să nu existe interacţiune între cuspele valvei native şi cuspele protezei. Pentru protezele autoexpandabile, planul cuspelor protezei este, de obicei, supraanular, în timp ce la protezele expandabile cu balon acesta este juxtapus inelului nativ[16, 17].

Modul M poate oferi informaţii suplimentare legate de mişcarea discurilor la protezele mecanice (se urmăreşte amplitudinea şi viteza de deschidere a discului, prin poziţionarea cursorului perpendicular pe disc). Totodată trebuie evaluate dimensiunea şi funcţia VS şi VD, dimensiunea AS şi a atriului drept (AD), presiunea estimată în artera pulmonară şi alte valvulopatii asociate[3, 4, 11].

Funcţia protezelor valvulare se poate evalua prin metoda Doppler. Pentru poziţionarea eşantionului Doppler trebuie să ţinem cont de tipul de proteză (eşantionul va fi poziţionat în locul unde fluxul sangvin are debit maxim).

Astfel, pentru protezele Starr-Edwards eşantionul trebuie plasat lateral de bilă, pentru protezele monodisc la nivelul orificiului mai mare, iar pentru cele bidisc şi pentru cele biologice central. Dopplerul spectral este util pentru estimarea vitezei maxime transprotetice, a gradientului transprotetic maxim şi mediu, AEO şi vizualizarea artefactelor de deschidere şi închidere a protezei (pentru protezele metalice). Vitezele şi gradienţii transprotetici sunt dependenţi de pre- şi postsarcină; de aceea, se recomandă completarea datelor prin determinarea AEO. Pentru estimarea AEO se preferă utilizarea ecuaţiei de continuitate, inclusiv pentru protezele mitrale. Metoda prin PHT (pressure half-time) este utilă doar în cazul pacienţilor cu obstrucţie moderată sau severă (pentru AEO mari, PHT depinde mai mult de complianţa VS şi AS şi de condiţiile de umplere, şi mai puţin de aria efectivă a orificiului valvular). La pacienţii cu diametru redus al aortei ascendente (<30 mm) şi proteză în poziţie aortică poate apărea fenomenul de recuperare a presiunii, iar gradienţii pot supra-

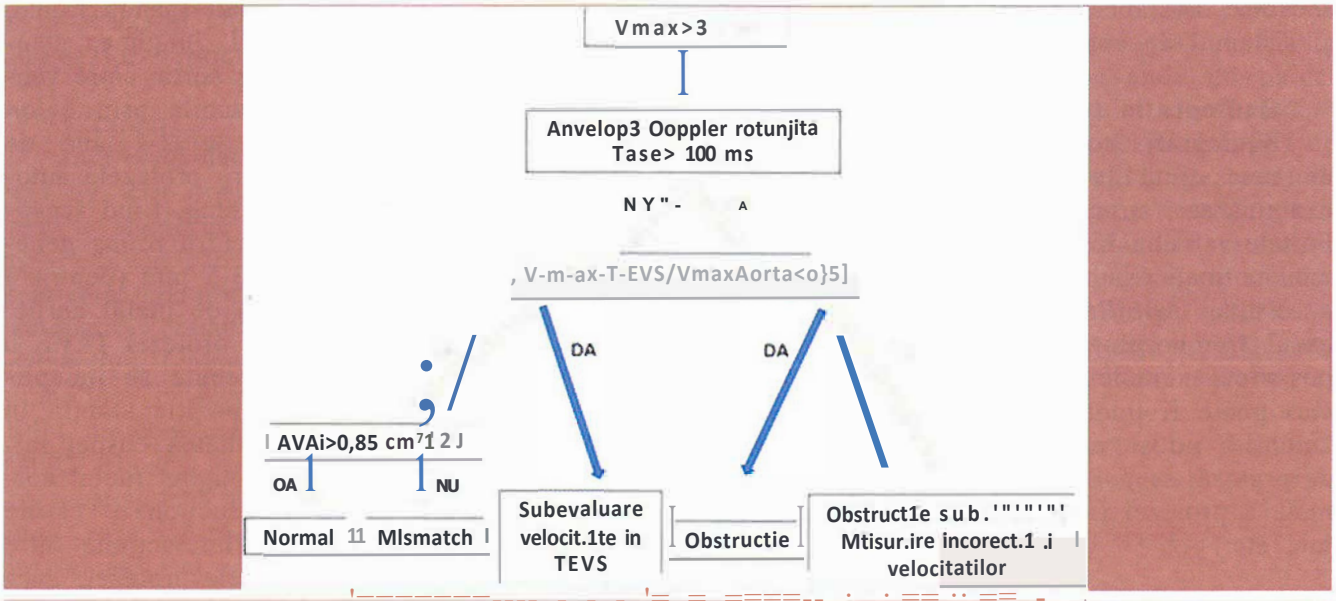


Figura 4. - Algoritm de evaluare pentru proteza aortică.

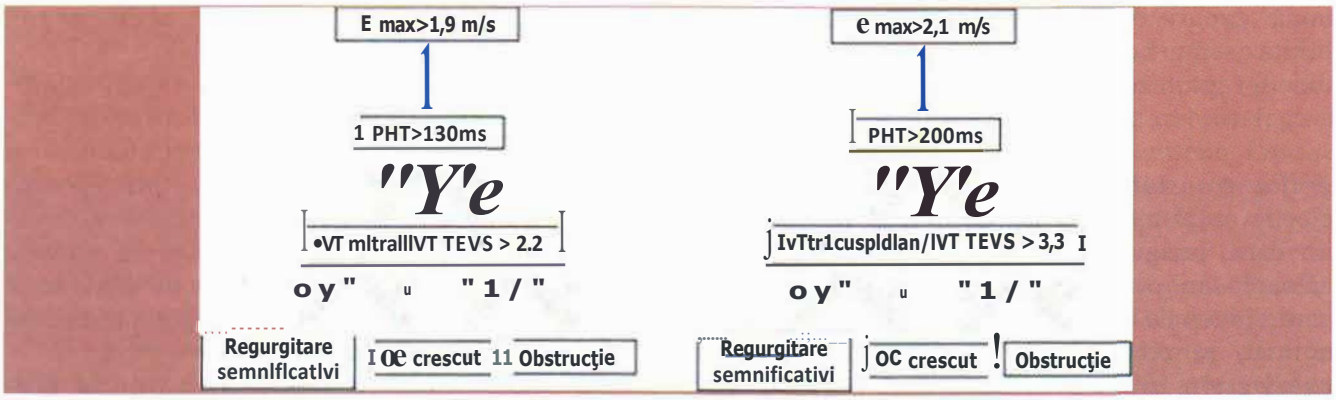


Figura 5. - Algoritm de evaluare pentru proteza mitrală (stânga) şi tricuspidiană (dreapta).

estima, în acest caz, severitatea obstrucţiei. Metoda Doppler color poate identifica regurgitările intra/paraprotetice, fistulele/pseudoanevrismele [16, 17]. Algoritmii de evaluare pentru pacienţii cu proteză aortică, mitrală şi tricuspidiană se regăsesc în Figurile 4, 5. Jeturile de regurgitare fiziologică pentru protezele meta-lice sunt mici, cu aspect omogen la Doppler color, cu velocitate redusă si arie de turbulenţă limitată la baza jetului [16-18].

Utilizarea ecografiei de stres (farmacologic/ efort) pentru pacienţii cu simptome de insuficienţă cardiacă cu examen de repaus echivoc (în special la cei la care gradul de obstrucţie pare uşor-moderat sau au regurgitări patologice uşoare-medii) poate fi utilă similar ecografiei de stres în valvulopatii, dar momentan această investigaţie este limitată de absenţa unor valori de referinţă standardizate [17, 18].

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată multidetector (MDCT) este un instrument util în evaluarea disfuncţiei valvulare (în special în obstrucţia valvulară şi endocardita infecţioasă), fiind mult mai puţin influenţată de artefacte (cu precizarea că unele valve au o vizibilitate mai redusă la MDCT). Informaţiile obţinute sunt de ordin *anatomic* (prezenţa de trombi, panus, vegetaţii, anevrisme micotice, semne de degenerare a protezelor biologice, fractura stentului pentru valvele TAVI), dar şi *funcţional* (mobilitate discuri/cuspe, mobilitate anormală a protezei, prezenţa de leakuri paraprotetice, calculul ariei orificiului valvular pentru protezele biologice). Totodată, se pot evalua şi arterele coronare sau by-pass-urile aortocoronariene, dimensiunile atriilor şi ale ventriculilor, precum şi structurile învecinate [17-19].

Imagistica prin rezonanţă magnetică (RM)

Toate protezele valvulare sunt compatibile cu examinarea RM la 1,5 Tesla. Achiziţia de tip „cine" este limtată, de obicei, de artefactele care pot fi generate de componentele feromagnetice ale protezelor (fie ele biologice sau metalice). În absenţa artefactelor semnificative, RM-ul cardiac poate fi utilizat pentru evaluarea severităţii *regurgitărilor* intra/paraprotetice, gradul de *obstrucţie,* evaluarea *funcţiei ventriculare.* Secvenţele statice pentru analiza anatomiei locale sunt mult mai puţin influenţate de artefacte (abcese, trombi, vegetaţii, panus)[20, 21].

Cateterismul cardiac

Pentru evaluarea severităţii obstrucţiei se poate folosi metoda Gorlin pentru protezele biologice nedegenerate. Nu se recomandă traversarea cu cateterul a protezelor metalice/protezelor biologice degenerate. *Angiografia de rădăcină aortică* poate fi utilă în cuantificarea severităţii regurgitărilor paravalvulare, inclusiv intraprocedural în cazul TAVI. De asemenea, un *indice de regurgitare aortică <0,25* la pacienţii cu *TA VI* (presiunea diastolică sistemică - presiunea telediastolică în VS măsurate invaziv) se asociază cu mortalitate ridicată la 1 an [15, 17].

Concluzii. Algoritm de evaluare generală la pacienţii cu proteze valvulare

Se recomandă o evaluare ecografică (transtoracic sau transesofagian dacă imaginea transtoracică este inadecvată) completă în primele *30 de zile după intervenţie.* Aceasta serveşte ca examinare de referinţă pentru evaluările ulterioare (recomandare de clasa I, nivel de evidenţă B). Ulterior, pacientul trebuie evaluat *anual* din punct de vedere clinic, biologic şi ECG, cu repetarea ecografiei transtoracice sau transesofagiene (dacă examinarea transtoracică este necorespunzătoare sau nediagnostică) în caz de simptomatologie ce poate sugera *disfimcţia protezei* (clasă de indicaţie I, nivel de evidenţă C). Repetarea anuală a ecografiei este indicată şi la pacienţii asimptomatici cu *proteze biologice la mai mult de IO ani de la intervenţie* şi mai devreme *(de la 5 ani) pentru cei cu risc de degenerare precoce* a protezei (clasă de indicaţie Ila, nivel de evidenţă C)[3, 4, 11].

TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC

Majoritatea complicaţiilor care apar după operaţiile de protezare valvulară sunt legate de

evenimentele tromboembolice sau de hemoragiile favorizate de tratamentul anticoagulant. Riscul de tromboembolism este inegal distribuit, atât temporal (este mai mare imediat după implant) cât şi în funcţie de tipul de proteză şi de poziţia protezei[3, 4, 11].

Indicaţiile tratamentului antitrombotic. Antitrombotice utilizate: proteze metalice, bioproteze, post-TAVI.

Tratamentul antitrombotic trebuie iniţiat în primele zile postoperator. Atunci când este necesară administrarea de anticoagulante, iniţierea tratamentului anticoagulant oral (ACO) trebuie făcută sub suprapunere cu heparină până la atingerea INR *(international normalized ratio)* ţintă. Anticoagulantele noi (NOAC) nu sunt recomandate la pacienţii cu proteze mecanice - trialul RE-ALIGN, care a comparat riscul tromboembolic şi de sângerare la administrarea de Dabigatran 150 mg x 2/zi versus warfarină la pacienţii cu proteze metalice, a fost oprit precoce din cauza inferiorităţii inhibitorului direct de trombină[22]. Singurele ACO care pot fi folosite sunt antivitaminele K (AVK) (warfarină, acenocumarol)[3, 4, 11]. La pacienţii cu proteze biologice, AVK reprezintă ACO preferate pe termen lung, deşi se pot folosi şi NOAC după primele 3 luni postoperator, dacă există altă indicaţie de anticoagulare (cu menţiunea că nu există date din trialurile clinice). Până la atingerea INR ţintă, ACO se suprapune cu heparină nefracţionată (HNF) pentru un aPTT de 1,5-2 X valoarea normală. Se poate utiliza şi heparină cu greutate moleculară mică (de preferat enoxaparină), ideal cu monitorizarea activităţii anti-factor X activat - această opţiune poate fi utilă la pacienţii cu aPTT labil, deşi datele provin din studii observaţionale, mici, fiind o recomandare off-label[23]. Adăugarea de aspirină (ASA) la tratamentul ACO reduce semnificativ riscul tromboembolic, mai ales în prima lună postoperator, atunci când acesta este maxim, dar, pe de altă parte, creşte semnificativ riscul de sângerare, astfel încât nu poate fi recomandată de rutină[24].

Post-TAVI se recomandă iniţial dublă antiagregare plachetară, urmată de monoterapie (fie cu aspirină, fie cu o tienopiridină). Studii observaţionale au arătat că monoterapia cu un antiagregant de la început ar avea un profil de siguranţă mai bun[25], în timp ce tratamentul cu ACO reduce riscul de tromboembolism[26]. Este nevoie de trialuri mari, care să compare aceste strategii, pentru a demonstra care dintre ele este cea optimă.

Indiferent de tipul de proteză, este obligatoriu să cuantificăm la fiecare pacient raportul dintre riscul de sângerare şi riscul de tromboză pentru a alege tratamentul optim anti-

TABELUL 3. **Recomandările pentru tratamentul antitrombotic**

Clasa Indicatic	Proteze metalice	Proteze biologice	Post-TAVI
I	AVK pe toată durata vieţii	AVK pe toată durata vieţii dacă există altă indicaţie de anticoagulare	
IIa	Adăugare de **ASA** (75-100 mg) în caz de tromboembolism sub INR terapeutic	AVK pentru primele 3 luni pentru bioproteze sau reparare mitrală/ tricuspidiană	Dublă terapie (**ASA** + tienopiridină) pentru 3-6 luni, apoi monoterapie antiplachetară
		ASA (75-100 mg) pentru primele 3 luni pentru bioproteze sau reparare aortică	
IIb	Adăugare de **ASA** (75-100 mg) în caz de boală aterosclerotică	AVK pentru primele 3 luni pentru bioproteze aortice	Monoterapie antiplachetară de la început în cazul unui risc mare de sângerare

trombotic, în paralel cu intervenţia activă pe factorii modificabili care cresc riscul de sângerare (hipertensiunea arterială necontrolată, utilizarea concomitentă de medicamente care cresc riscul de sângerare - de exemplu, antiinflamatoarele nesteroidiene, abuzul de alcool). Labilitatea INR (<65-75% INR terapeutic) reprezintă un factor de prognostic negativ, de aceea utilizarea aparatelor care permit măsurarea automată la domiciliu a INR poate scădea acest risc şi sunt recomandate, cu condiţia ca pacientul să fie bine instruit în folosirea corectă a acestora[4, 27]. Recomandările privind tipul de tratament antitrombotic şi JNR-ul ţintă în funcţie de riscul trombotic sunt sumarizate în Tabelele 3 şi 4.

TABELUL 4. **Recomandările pentru stabilirea JNR ţintă**

Trombogenicitatea protezei	Riscul individual de evenimente tromboembolice	
	Risc redus	2:1 factor de risc
Redusă	2,5	3
Medie	3	3,5
Crescută	3,5	4

Factori de risc: Proteză tricuspidiană/mitrală, antecedente de evenimente tromboembolice, fibrilaţie atrială, stenoză mitrală (indiferent de severitate), fracţie de ejecţie a VS <35%, hipercoagulabilitate, mai multe proteze metalice

Trombogenicitate crescută: Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, celelalte proteze monodisc

Trombogenicitate redusă: Carbomedics, Medtronic Hali (monodisc), ATS, Medtronic Open-Pivot, ST Jude Medical, Sorin Bicarbon, On-X - pentru această valvă, INR-ul ţintă poate fi coborât între 1,5-2 la pacienţii fără factori de risc tromboembolici care iau şi ASA în doză mică (indicaţie de clasă IIb, nivel evidenţă B)

Trombogenicitate medie: celelalte valve bidisc.

SITUAŢII SPECIALE

Pacienţii postangioplastie cu stent

Adăugarea de ASA/tienopiridină creşte semnificativ riscul de sângerare, cu reducerea evenimentelor tromboembolice. Nu sunt recomandate în tripla terapie prasugrelul şi ticagrelorul[28]. Durata triplei terapii depinde de raportul dintre riscul ischemic (pacienţii care se prezintă cu sindrom coronarian acut sau cu particularităţi anatomice/procedurale care predispun la complicaţii de tip ischemic) şi riscul de sângerare (estimate prin scorul HAS-BLED sau ABC). La pacienţii cu risc ischemic crescut, se recomandă tripla terapie până la 6 luni, ulterior dublă terapie (ASA/clopidogrel + ACO) până la un an, apoi doar monoterapie cu ACO (clasa IIa, nivel de evidenţă B). În funcţie de riscul de sângerare, la pacienţii cu risc hemoragic se poate opta fie pentru triplă terapie pentru 1 lună urmată de dublă terapie (ASA/clopidogrel + ACO) până la un an, apoi monoterapie cu ACO, fie dublă terapie (clopidogrel + ACO) din prima lună pentru I an, apoi monoterapie cu ACO (indicaţie de clasa IIa, nivel de evidenţă A). Indiferent de strategia aleasă, periprocedural tripla terapie este obligatorie şi se recomandă monitorizarea atentă a INR cu menţinerea acestuia către limita inferioară recomandată[3, 4, 11].

Sarcina

În timpul sarcinii, riscul tromboembolic creşte. În plus, AVK au risc teratogen în special în primul trimestru de sarcină. Având în vedere cele de mai sus, precum şi absenţa studiilor prospective privind diferitele regimuri de terapie antitrombotică, alegerea tratamentului optim rămâne o provocare. Pentru pacientele cu bioproteze, tratamentul cu ASA în doză mică (75-100 mg) este suficient în absenţa unei alte indicaţii de tratament cu ACO sau al istoricului de evenimente tromboembolice[29, 30].

Pentru pacientele cu proteze mecanice şi factori de risc pentru tromboembolie, se recomandă continuarea AVK până în săptămâna 36 de sarcină. În cazul în care riscul fetal este

pus pe primul loc sau în cazul pacientelor fără factori de risc tromboembolici, se poate administra heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) cu monitorizarea atentă, de două ori pe zi, a activităţii anti-factor X activat pentru primul trimestru (nivel ţintă de 1-1,2 Ul/ml pentru proteza mitrală şi 0,8-1 Ul/ml pentru proteza aortică), ulterior recomandându-se AVK din trimestrul doi şi până în săptămâna 36, cu monitorizarea atentă a INR (indicaţie de clasă Ila, nivel evidenţă C). Nu se recomandă utilizarea HNF subcutan pe termen lung decât ca ultimă soluţie, din cauza riscului mai mare de sângerare (risc de sângerare de aproximativ 11%) şi de scădere a densităţii osoase. Indiferent de regimul ales, se recomandă adăugarea de ASA în doză mică (75-100 mg/zi) tratamentului ACO (indicaţie de clasă I, nivel evidenţă B). Din săptămâna 36 (sau mai devreme pentru sarcinile cu risc de prematuritate) se recomandă înlocuirea AVK cu HGMM. Se recomandă planificarea naşterii pentru a putea controla tratamentul ACO, indiferent dacă naşterea este pe cale vaginală sau prin cezariană. HNF trebuie oprită cu 4-6 ore înainte de naştere, iar ultima doză de HGMM se administrează cu I0-12 ore înainte pentru naşterea vaginală sau cu 24 de ore înainte de cezariană. Dacă se doreşte anestezia neuraxială, decizia de a opri ASA cu 7-1 O zile anterior naşterii sau de a continua tratamentul trebuie luată împreună cu anestezistul, în funcţie de riscul individual al pacientei. Reluarea tratamentului anticoagulant se poate face la 4-6 h postpartum, în absenţa sângerării, cu HNF în perfuzie continuă sau cu HGMM. Se recomandă administrarea de AVK începând cu ziua 5-7 postpartum, pentru a reduce riscul de hemoragie postoperatorie în momentul suprapunerii HGMM/ HNF şi a AVK. Heparina poate fi oprită o dată ce valoarea INR este >2 pentru 24-48 de ore. Cateterul epidural poate fi îndepărtat la minim 10-12 ore de la ultima doză de HGMM, înainte de reînceperea tratamentului anticoagulant oral29, 30.

În cazul în care naşterea se face în urgenţă, iar pacienta este anticoagulată eficient cu AVK, se impune naşterea prin cezariană (în special din cauza riscului hemoragic fetal), cu administrare de concentrat de complex de protrombină (CCP) până la un INR de 2 sau până la un INR normal în caz de hemoragie maternă, concomitent cu administrare de vitamina K (2 mg) iv/oral atât mamei cât şi nounăscutului imediat postpartum. Pentru pacientele în tratament cu HGMM, se poate lua în considerare protamina (aceasta are efect parţial), iar în cazul HNF oprirea administrării este în general suficientă. În situaţia hemoragiei materne, se recomandă protamina pentru anularea completă a efectului anticoagulant. Nu se recomandă anestezia neuraxială la pacientele care sunt anticoagulate terapeutic/rezidual (Indicaţie de clasă Ila, nivel evidenţă C)29, 30.

MANAGEMENTUL PERIOPERATOR AL TRATAMENTULUI ANTICOAGULANT

Se recomandă menţinerea tratamentului ACO cu un INR în jur de 2 pentru majoritatea intervenţiilor chirurgicale minore (cataractă, extracţii dentare) sau în care sângerearea poate fi uşor controlată şi pentru procedurile de cardiologie intervenţională - implant de dispozitive, ablaţii, cateterism/coronarografie (în special în cazul abordului radial). Pentru chirurgia majoră sau pentru procedurile intervenţionale care necesită puncţie transseptală, puncţia directă a VS sau drenajul pericardic, unde este necesar un INR <1,5, tratamentul ACO trebuie întrerupt cu 4-5 zile anterior intervenţiei, cu suprapunere cu heparină periprocedural. Suprapunerea cu heparină se recomandă şi pacienţilor cu INR subterapeutic. HNF este preferată la pacienţii cu proteze metalice, ideal în administrare continuă (clasă de indicatie I, nivel evidenţă C)4, 11• În cazul în care nu se poate administra HNF, HGMM poate fi o alternativă (recomandare „off-label"), ajustată în funcţie de greutate şi funcţia renală şi ideal sub controlul activităţii anti-factor X activat

(0,5-1 Ulmi) (clasă de indicaţie Ila, nivel evidenţă C). Nu se recomandă fondaparina pentru pacienţii cu proteze metalice. Administrarea de heparină începe la 1-2 zile de la întreruperea ACO sau la INR <2. HNF trebuie întreruptă cu 6 h anterior intervenţiei, iar pentru HGMM sunt necesare 12 h de la ultima administrare. Se va relua administrarea de heparină la 12-24 ore postintervenţie în absenţa sângerării, împreună cu coadministrarea de AVK, până la un INR de 2 pentru protezele aortice şi de 2,5 pentru protezele mitrale. În caz de intervenţie chirurgicală majoră de urgenţă, se recomandă administrarea de CCP şi vitamina K pentru scăderea INR sub 1,5 (clasă de indicaţie Ila, nivel de evidenţă C). ASA poate fi oprită cu 7-10 zile înainte de o intervenţie cu risc crescut de sângerare[4], 11.

MANAGEMENTUL SUPRADOZĂRII AVK ŞI AL SÂNGERĂRII

Riscul mediu de sângerare sub tratament cu ACO este de 2-4%/an, cu un risc anual de sângerări majore de 1-2% (definite ca sângerări necontrolabile local, orice fel de sângerare intracraniană, hemoragie cu necesar de transfuzii sau intervenţie chirurgicală sau şoc hemoragic). Odată cu creşterea INR >4,5, riscul de sângerare devine semnificativ, iar la un INR >6, riscul este foarte mare. În absenţa sângerării, oprirea pentru o zi sau două a ACO în funcţie de INR şi de timpul de înjumătăţire al AVK poate fi suficientă[4], 31. Opţional, se poate administra vitamina K oral, în doze incrementale de 1-2 mg. În cazul sângerărilor majore, este necesară antagonizarea completă a efectului anticoagulant, utilizând CCP (sau, în absenţa acestuia, plasmă proaspătă congelată, 15-30 ml/kg corp - cu efect mai slab faţă de CCP) şi vitamina K iv. Nu există dovezi care să ateste că la pacienţii cu proteze metalice şi hemoragie majoră riscul tromboembolic depăşeşte riscul hemoragic. Reluarea tratamentului anticoagulant este o decizie multidisciplinară care trebuie să ţină cont de locul, evoluţia hemoragiei şi intevenţiile la care pacientul a fost supus pentru controlul ei4, 31.

COMPLICAŢIILE PROTEZELOR

TROMBOZA/OBSTRUCŢIA PROTEZEI VALVULARE

Riscul anual de tromboză pentru valvele metalice este de 0,3-1,3%, fiind mai mare pentru protezele în poziţie tricuspidiană (până la 4%) şi în ţările în curs de dezvoltare (până la 6,1 %). Acest risc este mai redus pentru bioproteze[3]. Teoretic, riscul de tromboză este similar pentru bioproteze şi pentru cei cu proteze metalice anticoagulate eficient[3], [4]. Obstrucţia poate fi cauzată de formarea de novo a trombului, panus sau, cel mai frecvent, dintr-o combinaţie a celor două 15, 16. Tabloul clinic variază în funcţie de severitatea trombozei. În caz de obstrucţie (colmatare), tabloul clinic este dramatic, cu semne de insuficienţă cardiacă acută severă (edem pulmonar, şoc cardiogen), în timp ce tromboza nonobstructivă (care determină diverse grade de stenoză şi regurgitare) poate avea o clinică mai ştearsă, cu apariţia/agravarea fenomenelor de insuficienţă cardiacă15. Se pot asocia embolii sistemice (cel mai frecvent, accident vascular cerebral). Istoricul de anticoagulare ineficientă sau de evenimente tromboembolice creşte probabilitatea trombozei. Asurzirea/absenţa zgomotelor protezei, mai ales în asociere cu sufluri noi sistolice/diastolice este înalt sugestivă pentru tromboză, dar absenţa acestor elemente nu trebuie să excludă această posibilă complicaţie. În caz de suspiciune a trombozei de proteză, se recomandă evaluarea imagistică multimodală de urgenţă: ecografie cardiacă transtoracică şi transesofagiană (Figura 6), cinefluoroscopie sau CT (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B) pentru a cuantifica funcţia valvulară, mişcarea elementelor mobile şi prezenţa/extensia trombului/panusului[4], 11. Ecografia poate evalua, de asemenea, şi funcţia

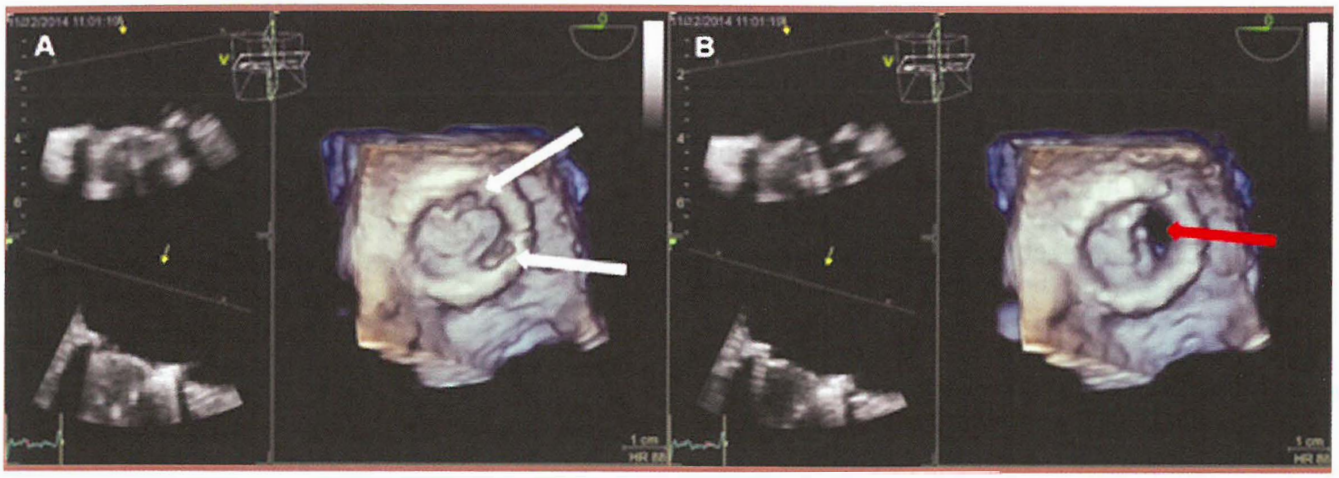


Figura 6. - Ecocardiografie transesofagiană tridimensională la un pacient cu tromboză de proteză mitrală metalică bidisc cu un nivel al anticoagulării inadecvat. A. Formaţiuni ataşate de inelul protezei vizibile în sistolă, sugestive pentru trombi (săgeţi albe). B Un singur orificiu diastolic vizibil (săgeată roşie), hemidiscul lateral fiind blocat în poziţie închisă.

VS şi VD. Tromboza este sugerată de prezenţa gradienţilor crescuţi transvalvular (Tabelul 5), de formaţiuni hipo/izoecogene mobile ataşate valvelor şi de reducerea amplitudinii mişcării discurilor/discuri imobile în modul 2D/M. Cinefluoroscopia/CT-ul pot detecta anomaliile de mişcare ale elementelor mobile sau prezenţa trombilor/panusului pentru cel din urmă3, [4, 11, 15, 32].

tolică severă VS, status funcţional prost) sau în caz de contraindicaţie de tromboliză sau recurenţă a trombozei (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C), chiar dacă aceasta este grevată de un risc chirurgical ridicat, între 10-15% (din cauza riscului hemoragic, de embolie, a statusului clinic al pacientului şi a riscurilor asociate cu o reintervenţie)4, [11]. La pacienţii cu comorbidităţi severe sau la care nu este disponibilă chirurgia cardiacă de urgen-

TABELUL 5. **Parametri ecografici sugestivi pentru obstrucţia protezei16, I8**

Proteză aortică	Proteză mitrală	Proteză tricuspidiană	Proteză pulmonară
- V max >4 m/s - Gmediu >35 mmHg/creştere cu >20 mmHg la eco de stres - AEO <0,8 cm^2 - TA >100 ms - Anvelopă rotunjită	- Vmax >1,9 m/s - G mediu >10 mmHg/>12 mmHg la eco de stres - PHT >200 ms - IVT mitral/IVT TEVS >2,2 - AEO <1 cm^2	- Vmax >1,9 m/s - G mediu >6 mmHg - PHT >130 ms - IVT tricuspidian/IVT TEVS >2 pentru proteze metalice/>3,2 pentru bioproteze	- Vmax >3,2 m/s (bio proteze)/>2,5 m/s (homograft) - G mediu >20 mmHg (bioproteze)/> 15 mmHg (homograft) - PHT >230 ms

Vmax = velocitate maximă; G *mediu* = gradient mediu transprotetic; *PHT* = „pressure half-time"

Tratamentul pentru colmatarea de proteză metalică pe cordul stâng (aortică sau mitrală) la pacientul critic (insuficienţă cardiacă refractară clasa IV NYHA/edem pulmonar acut/şoc cardiogen) este înlocuirea valvulară, în absenţa comorbidităţilor semnificative (disfuncţie sis-

ţă, fibrinoliza este o alternativă (fie cu altepiază 10 mg bolus iv, continuând cu infuzie 90 mg în 90 minute asociată HNF, fie cu streptokinază 1.500.000 UI în 60 minute, fără HNF), cu o rată de succes de 70-80% (clasă de indicaţie IIa, nivel de evidenţă C)4. Trom-

boliza are o eficienţă mai redusă în cazul protezelor metalice cu trombogenicitate crescută, la protezele în poziţie mitrală, în cazul panusului extins, trombilor mari (>0,8 cm^2), trombozei concomitente în AS sau valvulopatiilor asociate[3], [4, 11]. Pentru trombozele protezelor metalice pe cordul drept, fibrinoliza este de primă intenţie, având o rată mare de succes (clasă de indicaţie Ila, nivel de evidenţă C)4. Pacienţii trombolizaţi au un risc de sângerare majoră (6%), embolie şi retromboză (13%) mai mare comparativ cu pacienţii operaţi. Date recente au arătat că utilizarea regimurilor de tromboliză cu infuzie lentă (1 O mg iv bolus alteplază, apoi infuzie cu 50 mg în 60 minute, urmată de încă 20 mg/h pentru 2 h sau streptokinază 500.000 UI/30 minute urmată de încă 1 500 OOO Ul pentru 12 h) ar fi mai eficiente, cu o rată de succes de 90% si mai puţine complicaţii embolice (2%) şi hemoragice (2%) [11]. În caz de eşec al trombolizei, pacientul va fi referit chirurgiei. Pentru pacienţii cu tromboză pe bioproteză, se recomandă iniţial adăugarea de tratament anticoagulant (AVK/HNF) la cel antiagregant; dacă pacientul era pe ACO, se recomandă adăugarea de ASA şi creşterea INR terapeutic (2,5-3,5 pentru bioprotezele aortice, 3,5-4,5 pentru protezele mitrale). În absenţa răspunsului la tratamentul anticoagulant, se apli-că recomandările pentru protezele mecanice (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C)[3], [4, 11].

În cazul trombozei non-obstructive a protezelor pe cord stâng, prima indicaţie o reprezintă optimizarea tratamentului antitrombotic (administrarea de anticoagulant în cazul unui INR nonterapeutic, creşterea INR terapeutic şi adăugarea de ASA/clopidogrel la pacienţii anticoagulaţi eficient). În absenţa emboliilor şi a trombilor >IO mm, se recomandă urmărirea acestor pacienţi. Pacienţii care se prezintă iniţial fără embolie, dar cu trombi persistenţi > lO mm, în ciuda optimizării tratamentului anticoagulant, au indicaţie de tromboliză/chirurgie. La pacienţii cu embolie şi trombi <10 mm se poate încerca iniţial optimizarea tratamentului anticoagulant, iar în cazul în care are loc recurenţa emboliilor, se recomandă chirurgie/fibrinoliză. Pacienţii cu embolie şi trombi > 10 mm au indicaţie per primam de chirurgie/fibrinoliză (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă C)3, [4, 11].

EMBOLIA

Apariţia emboliei după înlocuirea valvulară ridică o suspiciune înaltă de tromboză valvulară sau endocardită infecţioasă şi necesită evaluarea atentă a bolnavului. O serie de factori pot creşte riscul de embolie: proteze cu trombogenicitate crescută, proteze multiple, fibrilaţia atrială, disfuncţie sistolică severă de VS. Majoritatea emboliilor sunt cerebrale, iar riscul maxim de recurenţă este în primele 2 săptămâni (cu o incidenţă de 1%/zi). La pacienţii cu accident vascular cerebral (AVC) embolie, decizia de continuare a tratamentului anticoagulant pentru a reduce riscul de transformare hemoragică depinde de localizare şi dimensiuni. Pentru AVC minore/AIT se poate continua ACO; pentru AVC mici/medii, se recomandă întreruperea anticoagulantului pentru 24-48 ore, iar pentru AVC mari sau cu risc mare de transformare hemoragică, tratametnul anticoagulant trebuie întrerupt pentru 5-7 zile. În caz de hemoragie intracraniană, tratamentul anticoagulant trebuie întrerupt pentru minim 2 săptămâni. Dacă embolia a survenit la un pacient cu INR terapeutic, se recomandă adăugarea de ASA (75-100 mg/zi)/Clopidogrel. Dacă există recurenţe sub dublă terapie, se va lua în calcul reprotezarea cu proteză biologică[3], [15, 33].

PANUSUL

Reprezintă dezvoltarea anormală de ţesut de granulaţie sau ţesut fibroblastic avascular paravalvular care se dezvoltă la interfaţa ţesut/proteză de la linia de sutură în planul valvei şi apare ca răspuns al organismului faţă de un corp străin. Fluxul turbulent poate favoriza dezvoltarea panusului, la fel şi procesele inflamatorii locale sau prezenţa de trombi[33].

De cele mai multe ori, formarea de panus nu intreferă cu funcţionarea normală a valvei, dar uneori, în caz de dezvoltare excesivă, poate afecta elementele mobile ale valvei, conducând cel mai frecvent la obstrucţie valvulară. Comparativ cu trombul, dezvoltarea panusului necesită cel puţin 12 luni de la intervenţie (cel mai frecvent în jur de 5 ani); este mai frecvent în poziţie mitrală; apare ca o masă hiperecogenă, imobilă, cu dezvoltare centripetă dinspre linia de sutură spre planul discului metalic, de obicei sub acesta. Examinarea CT poate fi utilă în diagnosticul diferenţial cu trombul. Este foarte importantă diferenţierea panusului de tromb, deoarece acesta nu răspunde la tromboliză în cazul colmatărilor de proteză unde este implicat în obstrucţie împreună cu trombii (12% dintre cazuri) sau în care el este singurul responsabil (10% dintre cazuri) [15, 16, 34].

DEHISCENTA DE PROTEZĂ/ REGURGITAREA PATOLOGICĂ

Dehiscenţa de proteză poate apărea precoce (factorii de risc includ tehnica operatorie deficitară, reprotezarea, intervenţia pentru EI, calcificările masive, bolile de ţesut conjunctiv cu afectare cardiacă, administarea de glucocorticoizi, EI precoce postoperatorie) sau tardiv (cel mai frecvent secundar EI), conducând la regurgitare paravalvulară. Regurgitarea paravalvulară este întotdeauna patologică. Regurgitarea patologică intravalvulară poate apărea secundar degenerării protezei, prezenţei de panus, trombi sau vegetaţii [15, 35]. Ecografia cardiacă (TTE/TEE) este esenţială în evaluarea localizării şi a severităţii regurgitărilor patologice. De cele mai multe ori, în cazul regurgitărilor moderate sau severe, există semne de alterare a structurii protezelor (pentru protezele metalice - alterarea mişcării elementelor mobile, dehiscenţă sau rocking de proteză, prezenţa de panus sau trombi; pentru protezele biologice - calcificări/îngroşare/prolaps de cuspe, dehiscenţă, rocking, panus, trombi). Ecografia 3D (Figura 7), în special în cazul TEE, depăşeşte o serie de obstacole ale ecografiei 2D, precum conurile de umbră generate de elementele metalice, şi este excelentă pentru evaluarea anatomică (mobilitate discuri, prezenţă tromb/panus, dehiscenţa de proteză) şi funcţională (număr/localizare jeturi de regurgitare, circumferinţa pe care se întinde regurgitarea în caz de dehiscenţă), fiind însă limitată de rezoluţia temporală mai proastă şi de aritmii

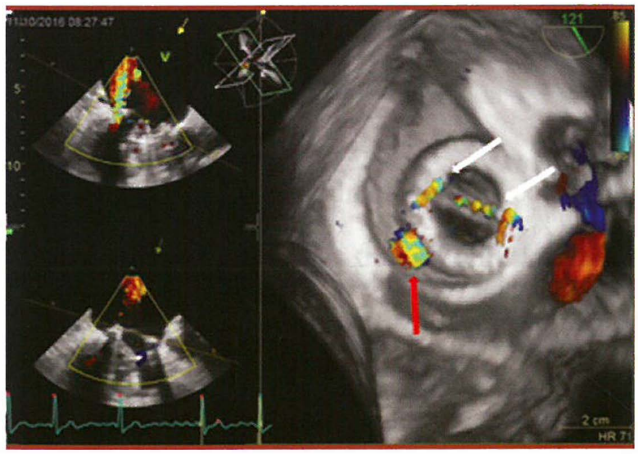


Figura 7. - Ecocardiografie transesofagiană tridimensională la un pacient cu proteză mitrală metalică monodisc cu leak paraprotetic localizat posterior, care cuprinde o porţiune limitată din circumferinţa inelului (săgeată roşie). Se vizualizează şi jeturile de spălare intraprotetice, fiziologice (săgeţi albe).

(în cazul achiziţiilor multi-beat) [16, 18, 35]. Fluoroscopia poate decela rocking-ul/mobilitatea anormală a inelului protezei, sugerând dehiscenţă şi regurgitare paravalvulară semnificativă [15].

În cazul în care regurgitarea severă (intra/paraprotetică) determină simptome de insuficienţă cardiacă clasa III-IV NYHA, hemoliză severă cu necesar de transfuzii sau dacă este secundară EI, se recomandă intervenţia chirurgicală (clasă de indicaţie I, nivel de evidenţă

C). În cazul unui risc operator foarte mare şi în absenţa EI, se poate tenta repararea percutană dacă aceasta este fezabilă, în centre cu experienţă. Se pot efectua proceduri de tip „valve in valve" pentru bioproteze, în special cele aflate în poziţie aortică. Există un trial care a comparat această procedură cu chirurgia şi a arătat beneficii similare hemodinamice, cu risc mai mic de complicaţii şi o supravieţuire la 1 an de 83,2%36. Trebuie să ţinem însă cont de riscul ulterior de mismatch şi de faptul că protezele pentru TAVI nu au fost concepute pentru tratamentul regurgitărilor. Se pot, de asemenea, utiliza ocludere tip Amplatzer pentru regurgitările paraprotetice (indicaţie de clasă IIa -AHA/IIb - ESC, nivel de evidenţă B/C)[3, 4, 11].

DEGENERESCENŢA PROTEZEI

Protezele metalice au o durabilitate foarte bună în timp (cu excepţia unor modele de proteză Bjork- Shiley care sunt predispuse la fractură). Aproape o treime dintre pacienţi vor necesita înlocuirea protezei biologice la 10-15 ani postoperator. Rata de degenerare este mai mare pentru protezele în poziţie mitrală, la pacienţii tineri, pentru protezele heterograft versus proteze homograft şi în cazul prezenţei anomaliilor metabolismului calciului. Nu există tratament medicamentos care să reducă rata de degenerare a protezelor[1, 15, 32, 33]. Înlocuirea protezei degenerate se recomandă la pacienţii simptomatici cu disfuncţie severă de proteză (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C) sau la pacienţii asimptomatici cu disfuncţie severă de proteză care au risc operator redus (clasă de indicaţie IIa, nivel de evidenţă C)[4]. Pentru pacienţii la care intervenţia chirurgicală are un risc prohibitiv, tratamentul intervenţional poate fi o soluţie (clasă de indicaţie IIa, nivel de evidenţă C)4. Durabilitatea protezelor TAVI pare a fi similară bioprotezelor, dar datele sunt limitate deoarece procedura este relativ nouă (există foarte puţine date la mai mult de 10 ani de urmărire), iar pacienţii pentru care este destinată au supravieţuire mai redusă din cauza comorbidităţilor[3, 4].

HEMOLIZA

Există frecvent un grad de hemoliză subclinică la pacienţii cu proteze valvulare. Aceasta se datorează interacţiunii hematiilor cu un corp străin şi forţelor de forfecare determinate de fluxurile turbulente. O serie de factori pot favoriza hemoliza: protezele metalice cu bilă/monodisc, protezele multiple, mismatchul, protezele în poziţie aortică, tromboza sau regurgitările patologice. Pacienţii cu hemoliză clinic manifestă prezintă anemie, LDH crescut şi reticulocite şi schizocite pe frotiul din sânge periferic[18,37]. Pentru pacienţii cu hemoliză severă, cu necesar de transfuzii, se recomandă intervenţia chirurgicală[4]. La pacienţii cu risc prohibitiv, tratamentul este suportiv, cu betablocante, eritropoietină şi suplimente cu fier[4].

ENDOCARDITA INFECŢIOASĂ

Incidenţa anuală a EI este de 3-6/100.000, fără a exista o diferenţă semnificativă între protezele biologice şi cele metalice, pacienţii cu proteză având un risc de 50 de ori mai mare faţă de populaţia generală. Mortalitatea intraspitalicească este ridicată, între 15-20%, cu o mortalitate la I an şi mai mare, de până la 40%[3, 4]. EI precoce (<60 zile de la intervenţie) se asociază cu infecţii nozocomiale sau cu Staphylococcus epidermidis meticilinorezistent şi este mai frecventă la imunodeprimaţi, utilizatorii de droguri iv, cei care asociază malformaţii congenitale ale cordului sau pacienţii cu diabet zaharat, hemoculturile fiind de obicei pozitive[15]. În cazul EI tardive, sunt implicaţi mai frecvent streptococul şi bacteriile Gram-negative. Persistenţa febrei >48 de ore sau apariţia unei regurgitări noi valvulare trebuie să ridice suspiciunea de EI, cu recoltarea de hemoculturi (cel puţin 2 seturi de hemoculturi la 6 ore distanţă din sânge pe-

feric) şi efectuarea unei TTE. Dacă ecografia transtoracică este nondiagnostică, hemoculturile sunt pozitive sau sunt suspectate complicaţii ale EI, se recomandă TEE. CT-ul cardiac poate oferi informaţii suplimentare cu privire la prezenţa şi extensia infecţiei paravalvulare. Algoritmul diagnostic trebuie să ţină cont de criteriile Duke modificate. Ecografia poate identifica vegetaţii (diagnostic diferenţial cu fire de sutură/trombi), abcese/dehiscenţă de proteză, disfuncţia protezei[16, 18]. Tratamentul antibiotic este foarte important şi trebuie instituit cât mai precoce. Pentru pacienţii cu semne de embolie cerebrală se poate lua în considerare înreruperea temporară a tratamentului anticoagulant. Decizia de a interveni chirurgical şi momentul intervenţiei trebuie stabilite în cadrul unei echipe multidisciplinare. Argumentele pentru chirurgie sunt: insuficienţa cardiacă refractară, apariţia tulburărilor de conducere, EI fungică/bacterii multirezistente, disfuncţia severă de proteză, dehiscenţa de proteză, abcese/fistule paravalvulare, emboliile recurente, bacteriemia persistentă/recurentă (clasă de indicaţie I, nivel de evidenţă B)[3, 4, 11].

MISMATCH-UL DE PROTEZĂ

Indiferent de tipul de proteză, AEO este mai mică decât aria orificiului nativ, astfel încât orice proteză este uşor obstructivă faţă de o valvă nativă. La unii pacienţi, dimensiunea maximă a valvei care poate fi implantată este insuficientă pentru a asigura debitul cardiac adecvat, deşi proteza este normofuncţională - situaţie definită ca mismatch pacient-proteză[3 8]. Prezenţa mismatchului este semn de prognostic negativ - aceşti pacienţi au o revers-remodelare redusă a VS, disfuncţie sistolică persistentă şi lipsa ameliorării simptomatologiei. Susceptibile la acest fenomen sunt în special protezele aortice care sunt mult mai frecvent limitate de dimensiunea inelului aortic - astfel, la risc sunt pacienţii cu diametru redus al inelului aortic (femei, copii). Pentru a preveni mismatchul se recomandă utilizarea de proteze >21 mm, folosirea protezelor homograft, sau lărgirea supraanulară şi anulară[3], [3 2, 38]. Există şi posibilitatea unui mismatch geometric, atunci când poziţionarea unei proteze mitrale îngustează semnificativ TEVS. Diagnosticul este pus ecografic, în prezenţa unor valve structural normale, cu AEO reduse (Tabelul 6). La pacienţii cu AEO la limită şi simptome la efort, ecografia de efort poate pune diagnosticul[16, 18].

TABELUL 6. **Clasificarea gradului de mismatch pacient-proteză în funcţie de aria efectivă a orificiului valvular**

	Mismatch moderat		Mismatch sever	
	IMC <30 kg/m^2	IMC >30 kg/m^2	IMC <30 kg/m^2	IMC >30 kg/m^2
Proteză aortică	AEO <0,85 cm^2/m^2	AEO <0,70 cm^2/m^2	AEO <0,65 cm^2/m^2	AEO <0,55 cm^2/m^2
Proteză mitrală	AEO <1,2 cm^2/m^2	AEO <I cm^2/m^2	AEO <0,9 cm^2/m^2	AEO <0,75 cm^2/m^2

COMPLICAŢII SPECIFICE TAVI

În afara complicaţiilor comune cu bioprotezele, există o serie de complicaţii periprocedurale specifice TAVI. Malpoziţia valvei poate fi secundară migrării tardive, embolizării valvei (precoce postprocedural) sau unei erori de poziţionare şi apare cu o incidenţă de 0,3-8%. Factorii de risc includ: pacingul ineficient în VD în momentul expandării valvei, procedurile de tip „valve in valve", anatomia locală nefavorabilă, postdilatarea valvei, poziţionarea joasă a valvei, ancorarea insuficientă. Migrarea tardivă a valvei se face, de obicei, către TEVS, ducând în timp la interacţiunea între valvulele protezei şi cuspele native, cu regurgitare aortică secundară[17, 3 9]. Regurgitarea postTAVI apare mai frecvent decât la bioproteze, iar regurgitarea semnificativă se asociază cu morbi-mortalitate crescută. Modelele mai

noi de valve împreună cu alegerea dimensiunii potrivite a valvei au redus incidenţa acestei complicaţii40. Regurgitarea mitrală post-TAVI poate apărea fie prin lezarea de către proteză sau ghid a foiţelor valvualre, prin migrarea către TEVS a protezei şi restricţia mişcării cuspei anterioare a valvei mitrale, sau prin mişcarea sistolică anterioară a foiţei mitrale determinând obstrucţie dinamică[41]. Obstrucţia ostiilor coronariene sau ruptura de inel aortic sunt complicaţii rare (-1 % dintre cazuri) şi apar mai frecvent în cazul folosirii unei proteze de dimensiune inadecvată sau al unei anatomii locale nefavorabile. Apariţia unui spaţiu anecogen perianular sau pericardic poate fi înalt sugestivă pentru ruptura de inel, în special în contextul instabilităţii hemodinamice. Tamponada cardiacă poate complica perforaţiile determinate de ghid sau ruptura de inel şi poate necesita pericardiocenteză de urgenţă, ideal ghidată ecografic [17, 42]. Tromboza protezei implantate transcateter (1 %) poate fi subdiagnosticată. În general, o creştere semnificativă a gradientului transvalvular împreună cu mobilitatea anormală a valvulelor ar trebui să ridice suspiciunea unei tromboze. CT-ul poate decela tromboze subclinice cu acurateţe foarte bună. Prezenţa trombozei impune tratament anticoagulant4, 17.

Alte complicaţii

Apariţia/agravarea insuficienţei cardiace postoperator trebuie să ridice suspiciunea unei disfuncţii de proteză, a mismatchului pacient-proteză, agravarea unei alte valvulopatii preexistente, a ischemiei miocardice sau a tulburării de ritm. Reducerea fracţiei de ejecţie a VS după înlocuirea valvulară pentru regurgitare severă este frecventă şi, de obicei, reversibilă în câteva săptămâni dacă intervenţia nu a fost tardivă sau nu apar alte complicaţii. Complicaţiile ischemice pot fi datorate unor leziuni preexistente sau pot apărea postoperator secundar emboliilor sau obstrucţiilor/disecţiilor atunci când a fost necesară reimplantarea ostiilor coronariene[1, 15, 32]. Cea mai frecventă tulburare de ritm perioperatorie este fibrilaţia atrială. Majoritatea episoadelor sunt autolimitate şi se remit în 24 de ore. În cazul persistenţei >24 h, se poate tenta conversia la ritm sinusal cu amiodaronă sau şoc electric extern[15]. Administrarea preoperatorie de betablocant/amiodaronă reduce riscul de fibrilaţie atrială perioperatorie la pacienţii la risc. Tranzitor, pot apărea şi tulburări de conducere din cauza edemului tisular postoperator. Dacă sistemul excitoconductor este lezat permanent, poate fi necesară implantarea unui stimulator cardiac. Riscul este mai mare pentru pacienţii vârstnici, cei cu tulburări de conducere preexistente, în caz de protezare tricuspidiană, de calcificări extensive, EI sau reintervenţie[15, 32, 33].

BIBLIOGRAFIE

1. Mann O, Zipes O, Libby P, Bonow P: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume, I0th Edition. Elsevier, 2014, p. 1505.
2. Camm AJ, Li.ischer T, Maurer G, Serruys P: ESC CardioMed (3 ed.). Oxford University Press, 2018.
3. Nishimura R, Otto CM, Bonow R, Carabello B, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas N, Sorajja P, Sundt III TM, Thomas JO: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation. 2014;129:e521-e643.
4. Baumgartner H., Falk V., J. Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm PJ., lung B., Lancellotti P., Lansac E., Munoz DR., Rosenhek R.,Sjogren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T.,O., Windecker S., Zamorano JL: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2017;38:2739-2791.
5. Biot W, lbrahim M, Ivey T, Acheson O, Brookmeyer R, Weyman A, Defauw J, Kermit Smith J, Harrison D: Twenty-Five-Year Experience With the Bjork-Shiley Convexoconcave Heart Valve. Circulation 2005; 111:2850-2857.
6. Akins CW.: Long-term results with the Medtronic-Hall valvular prosthesis. Ann Thorac Surg. 1996;61:806-13.

7. Pibarot P, Dumesnil JG: Prosthetic heart valves: Selection of the optimal prosthesis and long-term management. Circulation 119: 1034, 2009.
8. O'Gara PT: Prosthetic heart valves. ln Otto CM, Bonow RO (eds): Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2013, pp 420-438.
9. Mokhles MM, Rizopoulos D, Andrinopoulou ER, et al: Autograft and pulmonary allograft performance in the second post-operative decade after the Ross procedure: Insights from the Rotterdam Prospective Cohort Study. Eur Heart J 33:2213, 2012.
10. Rodriguez-Gabella T., Voisine P., Puri R., Pibarot P., Rodes-Cabau J.: Aortic Bioprosthetic Valve Durability - Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. JACC vol. 70 Iss. 8, aug 2017.
11. Nishimura R, Otto CM, Bonow R, Carabello B, Erwin JP III, O'Gara PT, Thompson A., 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation. 2017;135:el 159-el 195.
12. Hamrnermeister KE, Sethi GK, Henderson WC, et al. Outcomes l5 years after valve replacement with a mechanichal versus bioprosthetic valve: final report of the Veterans Administration trial J Am Coli Cardio 12000; 36: 1152-58.
13. Leon MB, Pocock S et al PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363: 1597-1607.
14. Mack MJ, Svensson LG. et al.: PARTNER 1 Trial Investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis. Lancet 2015;385: 2477-2484.
15. Ginghină C., Mic Tratat de Cardiologie, Ed. Academiei Române, 2017:633-650.
16. Lancellotti P., Habib G et al.: Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal - Cardiovascular lmaging, jan 2016.
17. Pislaru SV., Nkomo VT., Sandhu SG.: Assessment of Prosthetic Valve Function After TAVR. JACC: Cardiovascular Imaging, voi. 9, no. 2, 2016.
18. Zoghbi W, Chambers J, Dumensnil J, el al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiograpby and Doppler ultrasound. A raport from ASE's guidelines and Standards commitee and the task force on prosthetic valves. JASE 2009; 22, 9:975-1014.
19. Rahitmoola S, Wu YX, Grunkemeier G, Starr A. Prosthetic heart valve: choice of valve and management of patient In: Fuster V, O'Rourke R, Walsh R, Poo!Wilson P. Hurst's The Heart, twelfth ed, Mc GrawHili Medical, 2008: 1783-1799.
20. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Bohl S, Buschmann EE, Abdel-Aty H, Dietz R, Schulz-Menger J.Feasibility of cardiovascular magnetic resonance to assess the orifice area of aortic bioprostheses.Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2:397-404, 2 p following 404.
21. Botnar R, Nagel E, Scheidegger MB, Pedersen EM, Hess O, Boesiger P.Assessment of prosthetic aortic valve performance by magnetic resonance velocity imaging. MAGMA. 2000; 10: 18-26.
22. Eikelboom J., Yasser Khder, M.D., et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med 2013; 369:1206-1214.
23. Meurin P, Tabet JY, Weber H, Renaud N, Ben Driss A. Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. Circulation 2006; 113: 564-569.
24. Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, Baudet E. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a elinica! and transesophageal echocardiographic study. J Am Coli Cardio! 2000;35:739-746.
25. Vavuranakis M, Tousoulis O. et al.: Dual or single antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis. Curr Pharm Des 2016;22: 4596-4603.
26. Chakravarty T, Makkar RR, et al.: RESOLVE, SAVORY Investigators. Subclinical leaflet

thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. Lancet 20 I 7;389:2383-2392.
27. Rimington H, Weinman J, Chambers JB. Predictory outcome after valve replacement. Heart 20\0; 96: 118-123.
28. Kirchhof P, Popescu BA, Vardas P. et al: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Eur Heart J 2016;3 7:2893-2962.
29. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW et al.: 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal, Volume 39, Issue 34, 7 September 2018, Pages 3165-3241.
30. Brickner ME.: Cardiovascular Management in Pregnancy.Circulation. 2014; 130:273-282.
31. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P, French National Authority for Health. French clinica! practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). Thromb Res 2010;126:e167-174.
32. Garcia M. Prosthetic valve In: Topol E, (ed), Textbook of cardiovascular medicine, third ed, Lippincott Williams Wilkins, 2007: 389-401.
33. Jacob R, Troughton R. Prosthetic heart valve In: Griffin 8, Topol E. Manual of cardiovascular medicine, third ed, Wolters Kluwer/Lippincott 2009: 251-265.
34. Acar C, Theodore P. Surgery for valvular heart disease In: Crawford M, DiMarco J, Paulus W. Cardiology, third ed. Mosby-Elsevier 20 IQ J345-1378.
35. Pflederer T, Flachskampf F. Echocardiographic follow-up afler heart valve replacement. Heart 2010; 96: 75-85.
36. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. JAMA. 2014;312: 162-70.
37. Florath I, Albert A, Rosendahl V el al. Mid term outcome and quality of life after aortic valve replacement in elderly people: mechanical versus stentless biologica) valves. Heart 2005; 91: \023- \029.
38. David T. Is prosthesis-patient mismatch a cI inically relevant entity? Circulation 2005; 1ll :3186-3187.
39. Makkar RR, Jilaihawi H, Chakravarty T, et al. Determinants and outcomes of acute transcatheter valve-in-valve therapy or embolization: a study of multiple valve implants in the U.S. PARTNER trial (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve). J Am Coli Cardio) 20 I3;62:418-30.
40. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards Sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. Eur Heart J 2015;36: 449-56.
41. Lopez-Aguilera J, Mesa-Rubio D, Ruiz-Ortiz M,et al. Mitral regurgitation during transcatheter aortic valve implantation: the same complication with a different mechanism. J Invasive Cardio! 2014;26:603-8.
42. Pasic M, Unbebaun A, Buz S, Drews T, Hetzer R. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention. J Am Coli Cardio! Intv 2015;8:1-9.

CAPITOLUL

14 Cardiopatiile congenitale ale adultului

Cardiopatii congenitale simple 296
Defectul septal atrial şi anomalia de întoarcere venoasă pulmonară parţială 296
Defectul septal ventricular 299
Persistenţa de canal arterial 302
Cardiopatii congenitale cu complexitate moderată 304
Canalul atrioventricular comun..... 304
Coarctaţia de aortă 306
Boala Ebstein 309
Cardiopatii congenitale complexe 311
Transpoziţia de vase mari corectată congenita! (L-transpoziţia). 311
Patologia cordului operat pentru cardiopatii congenitale..... 312
Tetralogia Faliat 312
Transpoziţia de vase mari (O-transpoziţia) ... 314
Ventriculul unic funcţional 315
Conductele VD-AP 316
Sindromul Eisenmenger 317
Principii de îngrijire a pacienţilor cu BCC 318
Bibliografie 319

Bolile cardiace congenitale (BCC) reprezintă o problemă de sănătate publică, inclusiv în patologia adultului. 10% dintre toate BCC sunt diagnosticate la vârsta de adult, iar aproximativ 85% dintre copiii cu BCC, în urma tratamentului medicamentos şi a intervenţiilor chirurgicale corective/paliative ating vârsta adultă 1.

BCC sunt anomalii structurale ale inimii şi/sau ale vaselor mari intratoracice, prezente de la naştere, indiferent de momentul diagnosticului şi care au sau pot dobândi importanţă funcţională2. BCC au ca substrat anomaliile de dezvoltare embriologică a cordului şi vaselor de sânge. Prevalenţa BCC în Europa este de 8/1000 naşteri4. Între acestea, malformaţiile simple reprezintă marea majoritate a cazurilor. Dintre adulţii cu BCC, 20-25% au nevoie de îngrijiri de specialitate toată viaţa, 35-40% au nevoie de acces la consultaţii de specialitate, iar restul de 40% pot fi urmăriţi la nivel de medicină primară4.

Etiologia BCC cuprinde cauzele genetice şi non-genetice. Acestea pot să facă parte dintr-un sindrom/anomalie genetică. În 17% dintre cazuri este prezentă etiologia genetică (cromozomiale sau genice), iar în 12% pot fi identificate anomaliile cromozomiale. Dintre bolile genetice mai frecvent asociate cu BCC fac parte sindromul Down (trisomia 21), sindromul Turner (monosomia 45X0), sindromul di George (deleţia 22q 11.2), sindromul Williams (mai multe gene de pe cromozomul 7), sindromul Hoit Oram (TBX5), Cornelia de Lange *(NIPBL, SMCJA, SMC3) etc*[4].

Studiile familiale au arătat o rată de recurenţă a BCC de 3,5% între fraţi şi de 5,2% dacă şi mama este afectată[5]. Factorii de mediu

pot determina apanţia BCC. Aceştia sunt reprezentaţi de anumite substanţe care, administrate pe durata sarcinii la mamă, determină apariţia cardiopatiilor congenitale la făt. Ei pot acţiona biologic, chimic sau fizic. Printre factorii biologici se numără infecţiile virale sau bacteriene cu potenţial teratogen (rubeola maternă pe parcursul sarcinii determină la făt cataractă, surditate, microcefalie, persistenţa de canal arterial, stenoza pulmonară valvulară). Dintre factorii chimici şi fizici, enumerăm alcoolul, contactul matern cu vopseluri, medicamentele cu potenţial teratogen (talidomida, acid retinoic, warfarina, litiul), progesteronul administrat în exces în sarcină, radiaţiile ionizante.

CARDIOPATII CONGENITALE SIMPLE

DEFECTUL SEPTAL ATRIAL

Definiţie. Defectul septal atrial (DSA) reprezintă o comunicare anormală la nivelul atriilor. DSA este o BCC frecventă, ca leziune izolată reprezentând 5-10% din totalul BCC. Este mai frecvent la femei decât la bărbaţi (raport femei: bărbaţi 2:1)10.

DSA se clasifică în 4 tipuri3, 10:

- DSA tip ostium secundum (OS), reprezintă 50-70% dintre toate DSA şi constă în lipsa de substanţă la nivelul părţii centrale a septului atrial, în zona fosei ovale;
- DSA tip ostium primum, reprezintă aproximativ 15% din toate cazurile de DSA şi este situat în porţiunea inferioară a septului atrial, în vecinătatea valvelor atrio-ventriculare;
- DSA tip sinus venos superior sau inferior reprezintă aproximativ 10% din totalul cazurilor de DSA şi este situat în vecinătatea vărsării uneia dintre venele cave;
- DSA tip sinus coronar, aproximativ 1%, este datorat absenţei totale/parţiale a peretelui ce separă sinusul coronar de atriul stâng.

DSA pot fi unice sau multiple. Leziunile asociate mai frecvent DSA sunt drenajul venos pulmonar parţial aberant, prolapsul de valvă mitrală, persistenţa venei cave superioare (VCS) stângi, stenoza pulmonară. Unele sindroame genetice, precum sindromul Down sau sindromul Holt-Oram, pot asocia frecvent DSA. Însă, cel mai frecvent DSA-ul apare sporadic, fără un substrat genetic.

Prezenţa comunicării anormale între cele două atrii permite trecerea unui volum de sânge dinspre atriul stâng (AS) către atriul drept (AD), corespunzător gradientului presionai dintre acestea. Magnitudinea şuntului se va traduce în gradul de dilatare al cavităţilor drepte: AD, ventriculul drept (VD), artera pulmonară (AP) şi ramurile sale. Hipertensiunea pulmonară (HTP) severă apare însă doar la o minoritate dintre pacienţi, în general după o evoluţie îndelungată. Deşi direcţia şuntului este predominant stânga-dreapta, unii pacienţi pot prezenta perioade tranzitorii de inversare a direcţiei şuntului (dreapta-stânga), mai ales în timpul efortului izometric, constituind substratul apariţiei emboliilor paradoxale [11].

Diagnostic. Frecvent, simptomele încep să apară în decada 3-4 de viaţă, adulţii putând prezenta dispnee, palpitaţii, manifestările unei embolii paradoxale. Dispneea apare iniţial la efort şi este progresivă. Este prezentă la 75% din pacienţi în a 5-a decadă de viaţă [12]. Palpitaţiile sunt expresia unei tahiatritmii atriale (fibrilaţie sau flutter atrial). Acestea apar la aproximativ 13% din cazuri după vârsta de 40 de ani, datorită dilatării atriului drept. Pot să apară accidente vasculare cerebrale (AVC) prin embolie paradoxală. Există şi un grup de pacienţi asimptomatici, diagnosticaţi ecocardiografic în urma decelării unui suflu cardiac la o examinare de rutină.

Din punct de vedere clinic, examenul obiectiv evidenţiază şocul apexian cu impuls hiperdinamic al ventriculului drept; zgomot 1 accentuat, dedublare fixă a zgomotului 2, suflu sistolic pulmonar (stenoza pulmonară relativă) şi suflu protodiastolic parasternal stâng inferior (stenoza tricuspidiană relativă).

Electrocardiografic este prezent ritm sinusal sau tahiaritmie atrială (fibrilaţie sau flutter atrial). Axul QRS este deviat la dreapta, cu semne de hipertrofie atrială dreaptă, semne de hipertrofie ventriculară dreaptă şi bloc minor de ramură dreaptă (morfologie rsR' în V1). Unda R sau R' înaltă în V 1 sugerează hipertensiune pulmonară semnificativă13.

Radiologic apare cardiomegalie - creşterea diametrului transversal prin dilatarea cavităţilor drepte (bombarea arcului inferior drept), dilatarea trunchiului AP (bombarea arcului mijlociu stâng) şi hipervascularizaţie pulmonară.

Ecocardiografia este metoda de diagnostic de elecţie pentru DSA şi va preciza prezenţa DSA, numărul, localizarea, dimensiunea acestuia, direcţia şuntului, consecinţele hemodinamice şi leziunile asociate. Examinarea 2D permite vizualizarea directă a defectului din toate incidenţele: subcostal 4C (de elecţie pentru DSA tip OS, sinus venos superior şi inferior), apical 4C (pentru DSA tip OP) şi parasternal ax scurt la nivelul marilor vase. În modul M se poate obiectiva dimensiunea ventriculului drept şi mişcarea paradoxală a septului ventricular. Examinarea Doppler color permite vizualizarea fluxului la nivelul DSA. Prin evaluarea regurgitaţiei tricuspidiene (RT) şi a regurgitaţiei pulmonare, pot fi estimate presiunile sistolică, diastolică şi medie din AP. Dopplerul pulsat poate fi util în calcularea raportului între debitul pulmonar (Qp) şi debitul sistemic (Qs), însă acest lucru nu se realizează de rutină. *Ecocardiografia de contrast* (cu ser fiziologic barbotat sau substanţă de contrast) se foloseşte, în general, pentru diagnosticarea unui foramen ovale patent, însă poate fi utilă pentru evidenţierea unor DSA mici, când există semne indirecte de şunt, dar fără evidenţierea unui defect, pentru confirmarea prezenţei şi direcţiei şuntului interatrial. *Ecografia transesofagiană* vizualizează cel mai bine septul atrial şi este utilă pentru detectarea defectelor mici, neevidenţiate transtoracic, evidenţierea defectelor tip sinus venos, a anomaliilor asociate (drenajul pulmonar aberant), aprecierea posibilităţii închiderii percutane a DSA tip ostium secundum, intraoperator pentru detecţia şunturilor reziduale.

RMN cardiac de obicei nu este necesar în evaluarea unui DSA izolat, dar poate servi ca o metodă imagistică suplimentară, mai ales pentru cuantificarea volumului şi funcţiei ventriculului drept şi a drenajului venos pulmonar14.

Cateterismul cardiac nu este necasar la adulţii tineri cu DSA izolat. Se indică în prezenţa hipertensiunii pulmonare semnificative, pentru evaluarea rezistenţelor vasculare pulmonare (RVP) şi testarea reactivităţii patului vascular pulmonar la substanţe vasodilatatoare.

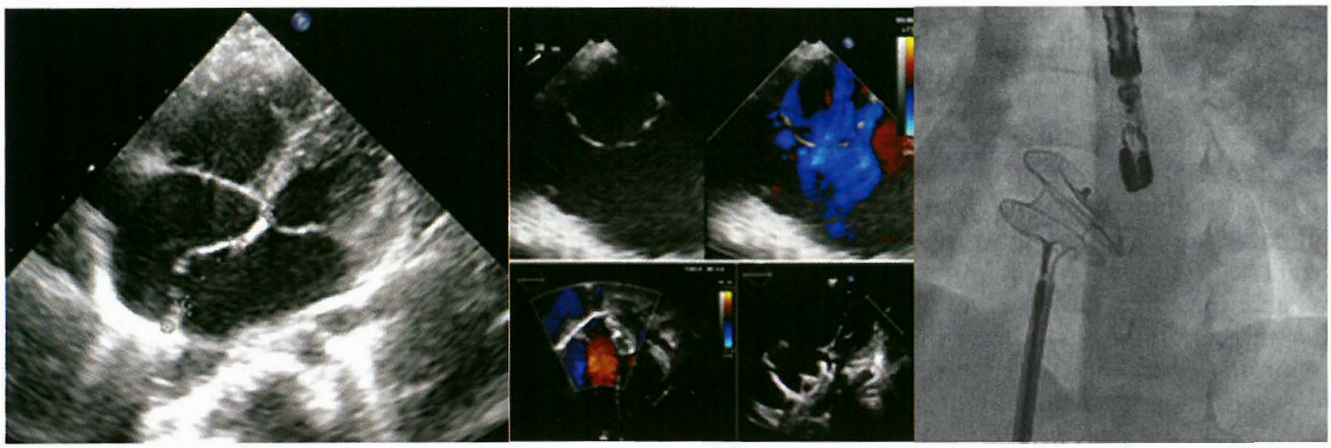
Tratament. Tratamentul DSA urmăreşte închiderea comunicării anormale dintre cele două atrii. Indicaţiile şi contraindicaţiile de tratament sunt prezentate în Tabelul 1. Indicaţia de închidere se ia în raport cu dimensiunea defectului şi consecinţele sale hemodinamice sau în raport cu prezenţa unor complicaţii.

DSA se poate închide atât intervenţional, prin abordare percutană, cât şi chirurgical. Opţiunea de închidere non-chirurgicală este adoptată din ce în ce mai mult de către centrele de cardiochirurgie şi cardiologie intervenţională. Închiderea percutană se adresează exclusiv defectelor de tip OS, cu dimensiuni <40 mm şi cu margini faţă de structurile apropiate de cel puţin 5 mm, pentru a evita apariţia complicaţiilor. Datorită ratei mici de complicaţii (<1% din cazuri) şi a ratei mari de succes (96-98%) 16, închiderea intervenţională a devenit standardul de aur pentru tratamentul DSA tip OS cu morfologie adecvată. Printre complicaţiile procedurii se numără: şuntul rezidual, migrarea/embolizarea dispozitivului, formarea de trombi la nivelul dispozitivului şi apariţia AVC, aritmii cardiace, eroziune şi tamponadă cardiacă, intoleranţă şi manifestări alergice la persoanele cu sensibilitate la nichel, migrenă. Postintervenţie, este necesar tratament antiagregant plachetar cu Aspirină 100 mg/zi timp de 6 luni, până la obţinerea endotelizării dispozitivului şi a dispariţiei riscului de formare de trombi.

TABELUL I. **Indicaţiile de închidere a DSA conform Ghidului Societăţii Europene de Cardiologie pentru managementul bolilor cardiace congenitale la adulţi (2010)7**

Clasa I	Clasa Ila	Clasa llb	Clasa 11115
I. Pacienţii cu DSA cu şunt semnificativ (semne de încărcare de volum a cavităţilor drepte) cu RVP <5UW, indiferent de simptome.	I. Toate DSA, indiferent de dimensiune, dacă există suspicionea de embolie paradoxală.	I. Pacienţii cu DSA cu şunt stânga-dreapta evident (Qp/QS > 1,5) şi RVP>5UW dar <2/3RVS sau PAP <2/3 PS (baseline sau după administrarea de oxid nitric sau tratamentul medicamentos al HTP)	I. DSA foarte mic, fără semnificaţie hemodinamică, la pacienţi asimptomatici, fără embolii paradoxale 2. HTP severă asociată şi sindrom Eisenmenger 3. DSA diagnosticat în timpul sarcinii- de obicei, închiderea poate fi amânată până după naştere 4. Dacă există disfuncţie ventriculară severă iar DSA funcţionează că o supapă pentru ventriculul sistemic

RVP = rezistenţă vasculară pulmonară; *RVS* = rezistenţă vasculară sistemică, *PAP* = presiunea în artera pulmonară, *PS* = presiunea sistemică.



A B C

Figura 1. - DSA tip ostium secundum (din colecţia dr. E. Cinteză) *A.* - Evaluare ecocardiografică transtoracică din fereastră apical 4 camere. DSA multifenestrat cu septul atrial „floppy", anevrismal. *B.* – Sus. Ecocardiografie transesofagiană. Aspectul „floppy" al septului atrial multifenestrat, cu 5 comunicări. Jos. Ecocardiografie transtoracică postînchidere intervenţională cu device de tip Cocoon, fără şunt rezidual. *C.* - Poziţionarea device-ului sub control angiografic.

Închiderea chirurgicală a DSA se adresează atât pacienţilor cu DSA tip ostium secundum cu dimensiuni >40 mm sau fără margini adecvate, cât şi celorlalte tipuri morfologice de DSA. Poate fi, de asemenea, recomandat pacienţilor care nu pot tolera sau au contraindicaţie pentru tratamentul antiagregant sau au alergie la nichel. Intervenţia se face fie prin sutura directă a defectului, fie prin interpunerea unui petec sintetic sau de pericard şi sutura acestuia la nivelul defectului.

Evoluţie pe termen lung. După închiderea DSA, pacienţii trebuie urmăriţi periodic în vederea detectării şi tratării posibilelor complicaţii. În următoarele 6 luni de după închiderea intervenţională cu dispozitiv, este recomandată profilaxia endocarditei bacteriene. După închiderea defectului, pacienţii pot efec-

tua eforturi fizice în limita toleranţei, însă este recomandat ca în următoarele luni, cel puţin pe durata tratamentului antiagregant, să evite sporturile de contact sau traumatice. Sarcina nu este contraindicată, nici înaintea închiderii (în absenţa HTP) şi nici după închiderea defectului.

Foramen ovale patent (FOP) reprezintă o comunicare tuneliformă între cele 2 foiţe suprapuse ale septului atrial secundum şi primum. Este o structură normală în viaţa intrauterină, realizând comunicarea între AD-AS, având atât rolului de a şunta plămânii nefuncţionali, cât şi de a asigura irigaţia creierului şi cordului cu sânge cu o saturaţie în oxigen mai crescută (şuntează jetul provenit din vena ombilicală, accelerat la nivelul ductului venos). Postnatal, la 75% din nou-născuţi, acesta se închide prin fuzionarea celor două foiţe suprapuse. 25% dintre acestea rămân patente, până în perioada de adult. Prin această structură există un şunt stânga-dreapta mic, fără consecinţe hemodinamice semnificative. În timpul efortului izometric, şuntul la acest nivel se poate inversa (dreapta-stânga), favorizând emboliile paradoxale. De asemenea, din cauza predispoziţiei sângelui de a stagna la acest nivel, este favorizată tromboza in situ. Asocierea cu anevrism de sept atrial creşte riscul de tromboză la nivelul anevrismului şi de embolii paradoxale. Prin toate aceste mecanisme, FOP este considerat implicat în etiologia AVC. Diagnosticul FOP se face prin ecocardiografie transtoracică, transesofagiană sau ecocardiografie cu contrast. La persoanele cu AVC embolie cu sursă necunoscută, identificarea unui FOP în absenţa altor factori de risc impune luarea în considerare a închiderii FOP (intervenţional sau chirurgical) sau tratament anticoagulant oral.

Întoarcerea venoasă pulmonară parţial aberantă

În întoarcerea venoasă parţial aberantă, una sau mai multe (dar nu toate) vene pulmonare drenează în atriul drept sau în venele tributare acestuia (venele cave sau sinusul coronar). Frecvent, este asociată unui DSA de tip sinus venos. Este o afecţiune rară, sub I% din totalul BCC. Fiziopatologia este similară cu cea din DSA, rezultând un flux pulmonar crescut datorită recirculării sângelui prin cavităţile cardiace drepte şi plămâni. Copiii sunt frecvent asimptomatici, simptomele apărând la vârstă adultă. Examenul obiectiv este asemănător celui din DSA. *Electrocardiografia (ECG)* poate fi normală sau poate evidenţia semne de HVD sau BRD. *Radiologic,* este prezentă cardiomegalie şi hipervascularizaţie pulmonară. Ocazional, se poate evidenţia dilatarea VCS sau prezenţa unui colector venos. *Ecocardiografia* poate fi utilă, însă de multe ori oferă informaţii incomplete. Pentru excluderea acestui diagnostic trebuie vizualizat drenajul tuturor celor 4 vene pulmonare în atriul stâng. Inabilitatea de a vizualiza toate cele 4 vene pulmonare asociată cu semne indirecte de debit cardiac drept crescut şi HTP sugerează acest diagnostic. SIA poate fi intact sau cu DSA. *RMNICT cu substanţă de contrast* contribuie la stabilirea diagnosticului de certitudine prin vizualizare excelentă a anatomiei venoase. *Cateterismul cardiac şi evaluarea angiografică* pot fi utile în diagnostic, pentru stabilirea magnitudinii şuntului şi apariţia HTP. Coronarografia preoperatorie, la pacienţii cu risc de boală coronariană, este utilă. *Tratamentul* este chirurgical şi se indică în prezenţa unui şunt stânga-dreapta semnificativ (Qp/Qs> 1,5). Acesta constă în redirijarea venelor cu drenaj aberant în atriul stâng. Un drenaj aberant de mici dimensiuni (un singur lob pulmonar), izolat, fără DSA, de obicei nu necesită corecţie chirurgicală. Mortalitatea chirurgicală este sub I%. Complicaţiile postoperatorii vizează aritmiile postoperatorii (de obicei, supraventriculare) şi obstrucţiile venoase.

DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR

Defectul septal ventricular (DSV) reprezintă comunicarea anormală la nivelul septului

ventricular (SIV). DSV izolat este cea mai frecventă malformaţie cardiacă la vârsta pediatrică, reprezentând 30-40% din cazuri, cu o incidenţă de 2,5/1 000 nou născuţi vii[7], însă rata foarte mare de închidere spontană a formelor musculare face ca la vârsta adultă DSV-ul să treacă pe locul secund după DSA în ceea ce priveşte prevalenţa.

DSV-urile pot fi unice sau multiple, cu diferite localizări, cu dimensiuni variabile (Tabelul 2). DSV-ul poate exista ca leziune izolată sau poate fi o componentă a unor malformaţii congenitale complexe (tetralogia Fallot, transpoziţie de vase mari, atrezie de valvă pulmonară etc). In funcţie de localizare, DSV se clasifică în 4 tipuri7:

- DSV perimembranos - aproximativ 80% din cazuri, localizat la nivelul SIV membranos cu posibilă extensie în SIV inlet, trabecula; sau outlet;
- DSV muscular/trabecular- 15-20% din cazuri, delimitat complet de o margine musculară; localizat oriunde la nivelul SIV muscular, frecvent multiplu şi cu închidere spontană prin hipertrofierea fibrelor musculare care-l înconjoară;
- DSV outlet/infundibular/subarterial - aproximativ 5% din cazuri, localizat sub valvele semilunare, în SIV conal sau outlet; asociază frecvent regurgitare aortică datorită prolapsului cuspei coronare drepte prin DSV (sindrom Pezzi Laubry);
- DSV inlet- tip canal atrio-ventricular, 5-8% din totalul cazurilor, DSV este localizat sub foiţa septală a valvei tricuspide.

Magnitudinea şuntului stânga-dreapta depinde de dimensiunea defectului şi de raportul de presiuni dintre vetriculul drept şi stâng. Dacă DSV-ul este mic, rezistenţa în calea fluxului va fi mare la nivelul defectului, limitând cantitatea de sânge şuntată în cavităţile drepte. Un DSV mare nu va reprezenta o barieră, iar o cantitate mare de sânge va fi şuntată în ventriculul drept în fiecare sistolă, recirculată în cavităţile stângi, rezultând astfel o remodelare excentrică cu dilatare de cavităţi stângi. În condiţiile unui DSV nerestrictiv şi a absenţei unei protecţii pulmonare (obstrucţie tract ejecţie VD), plămânii vor fi irigaţi de un volum mare de sânge la presiuni sistemice. Această combinaţie (suprasolicitare atât de volum cât şi de presiune) contribuie la dezvoltarea bolii vasculare pulmonare, a HTP şi sindromului Eisenmenger[11].

TABELUL 2. **Parametrii hemodinamici şi raportarea la dimensiunile DSV**

Tipul DSV	Diametru DSV/diametru inel aortic	Qp/Qs	PAP/PS
DSV mic restrictiv	<25%	<1,4	<0,3
DSV moderat restrictiv	25-75%	1,4-2,2	0,3-0,66
DSV mare, nerestrictiv	>75%	>2,2	>0,66
DSV mare cu şunt inversat dreapta-stânga (sindromul Eisenmenger)		<1 ,1	= 1

Qp/Qs = debit pulmonar/debit sistemic; *PAP/PS* = presiunea din artera pulmonară/presiunea sistemică

Diagnostic. DSV rar rămâne nediagnosticat până la vârsta adultă. Adulţii se pot prezenta cu forme uşoare sau semnificative de boală' neoperate, complicate sau nu cu HTP şi sindrom Eisenmenger[7]. De asemenea, se pot prezenta cu forme de DSV închise spontan sau chirurgical/intervenţional cu sau fără şunt rezidual. Simptomatologia poate include manifestări legate de boală (dispnee de efort, semne de insuficienţă cardiacă) sau legate de complicaţiile bolii sau ale tratamentului (embolii paradoxale, endocardită, aritmii sau tulburări de conducere). Clinic, la examenul obiectiv, se remarcă prezenţa unui suflu sistolic în spaţiul III-IV intercostal parasternal stâng cu iradiere în „spiţă de roată" cu intensitate invers proporţională cu dimensiunile defectului.

Electrocardiografic, modificările depind de dimensiunea defectului: de la traseu ECG normal (DSV mic), la semne de dilatare atrială stângă şi hipertofie ventriculară stângă (DSV

mediu), hipertrofie biventriculară şi hipertrofie atrială dreaptă (DSV mare) sau semne de hipertrofie ventriculară dreaptă (sindrom Eisenmenger)13. *Radiologic,* înainte de apariţia HTP, aspectul este de cardiomegalie şi hipervascularizaţie pulmonară. După instalarea HTP, se remarcă scăderea vascularizaţiei la periferia câmpurilor pulmonare, hipertrofie ventriculară dreaptă cu ridicarea vârfului cordului de pe diafragm, dilatarea arterelor pulmonare în hi!. În formele nesemnificative hemodinamic (DSV mic), aspectul radiologic poate fi normal. *Ecocardiografia* este metoda diagnostică de elecţie pentru DSV şi precizează prezenţa DSV, numărul, localizarea, dimensiunea acestuia, direcţia şuntului, consecinţele hemodinamice şi leziunile asociate. *Ecografia 2D* permite vizualizarea directă a DSV din secţiunile: parasternal ax lung (DSV tip outlet şi perimembranos), parasternal ax scurt la nivelul marilor vase (DSV tip inlet şi perimembranos în vecinătatea valvei tricuspide, tip outlet în vecinătatea valvei pulmonare), apical patru camere (DSV inlet şi muscular), apical cinci camere (DSV perimembranos subaortic şi muscular). De asemenea, ecografia 2D evidenţiază consecinţele hemodinamice ale DSV: dilatarea de AS şi VS, evaluarea funcţiei VS. Evaluarea Doppler color permite evaluarea direcţiei şuntului la nivelul DSV, identificarea prezenţei regurgitării tricuspidiene sau aortice. Evaluarea Doppler continuu permite estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP) pe baza velocităţii jetului de RT sau pe baza velocităţii fluxului de la nivelul DSV (PSAP = TAsistolică - 4 x $Vmax^2$; unde TA sistolică este tensiunea arterială măsurată la nivelul braţului, iar Vmax este viteza maximă măsurată la nivelul şuntului), precum şi a presiunii medii şi diastolice în AP pe baza velocităţii jetului de regurgitare pulmonară. Examinarea Doppler pulsat este utilă în aprecierea raportului dintre debitul pulmonar (Qp) şi sistemic (Qs). *Ecocardiografia transesofagiană:* rar necesară preoperator, pentru confirmarea prezenţei unor şunturi mici; intraoperator, pentru ghidarea intervenţiei. *RMN cardiac:* rar necesar, recomandat în evaluarea posibilelor complicaţii ale DSV (VD dublu cameral) [14]. *Cateterism cardiac:* util în evaluarea gradului de HTP, a rezistenţelor vasculare pulmonare şi a reversibilităţii RVP crescute, alături de indicaţia pentru coronarografie la pacienţii cu risc de boală coronariană.

Tratament. Obiectivul principal în tratamentul DSV este închiderea defectului.

TABELUL 3. **Indicaţiile de închidere a DSV7**

Clasa I	Clasa IIa	Clasa III
1. La pacienţi cu DSV simptomatici rară HTP severă 2. La pacienţi cu DSV asimptomatici cu dilatarea cavităţilor stângi	1. DSV cu istoric de endocardită infecţioasă 2. DSV asociat unei regurgitări aortice progresive prin prolapsul unei cuspe aortice prin DSV 3. DSV complicat cu HTP dacă există şunt stânga-dreapta clar (Qp/Qs >1,5) şi PAPs <2/3 PS (de repaus sau după administrare de oxid nitric)	1. DSV foarte mici fără dilatarea cavităţilor stângi sau HTP 2. DSV cu sindrom Eisenmenger

PAPs = presiune arterială pulmonară sistolică; *PS* = presiune sistemică

DSV poate fi abordat atât chirurgical, cât şi intervenţional. Închiderea chirurgicală presupune fie suturarea directă a defectului, fie suturarea unui petec sintetic sau din pericard la nivelul defectului. Închiderea intervenţională presupune inserţia unor dispozitive care pot fi de mai multe tipuri. Închiderea intervenţională este în prezent rezervată formelor de tip muscular. Se pot închide intervenţional şi formele de tip perimembranos, însă riscul apariţiei unor complicaţii este mai crescut pentru acest tip (bloc complet atrioventricular, regurgitaţii severe aortică şi tricuspidiană). Rata de succes imediată este de aproximativ 98%. Printre rarele complicaţii se numără şunturile reziduale, embolizarea device-ului, bloc complet atrio-

ventricular, bloc major de ramură stângă, regurgitări valvulare, deces[17].

Evoluţie/complicaJii pe termen lung. În evoluţia pacienţilor cu DSV există riscul de apariţie a endocarditei infecţioase, 2 cazuri/ 1000 pacienţi/an, atât preoperator cât şi postoperator - în special în formele care au beneficiat de închidere intervenţională sau au rămas cu şunt rezidual după închiderea chirurgicală. O altă complicaţie preoperatorie este regurgitarea aortică prin prolapsul unei cuspe aortice (cuspa coronară dreaptă sau noncoronară) prin DSV-ul tip outlet, mai rar perimembranos (sindrom Pezzi Laubry). Blocul atrioventricular complet poate să apară ca o sechelă postoperatorie sau secundar închiderii intervenţionale, în special în formele de DSV perimembranos.

PERSISTENŢA DE CANAL ARTERIAL (PCA)

Persistenţa canalului arterial (PCA) reprezintă menţinerea permeabilităţii ductului arterial după vârsta de 3 zile. Ductul arterial sau canalul arterial este o structură vasculară prezentă între artera pulmonară şi aorta descendentă, fiziologică la făt şi patologică după vârsta de 3 zile. Aceasta reprezintă 5-10% din totalul malformaţiilor cardiace şi este mai frecventă la femei (raport femei: bărbaţi 2: 1)[18].

În viaţa intrauterină asigură trecerea fluxului sanguin dinspre artera pulmonară spre aorta descendentă, şuntând plămânii nefuncţionali. Imediat postnatal, suferă un proces de constricţie în două etape: iniţial (primele ore-zile) apare contracţia fibrelor musculare din tunica medie, apoi fibroza endoluminală, proces care se încheie după 8 săptămâni de viaţă. PCA poate să fie o leziune izolată sau se poate asocia altor malformaţii. Asociat unor BCC severe la nou născut şi sugar, poate reprezenta o structură vitală în care debitul pulmonar sau sistemic depinde de prezenţa canalului arterial (atrezie pulmonară cu sept ventricular intact, coarctaţie severă de aortă, transpoziţie de vase mari, sindromul de cord stâng hipoplazie).

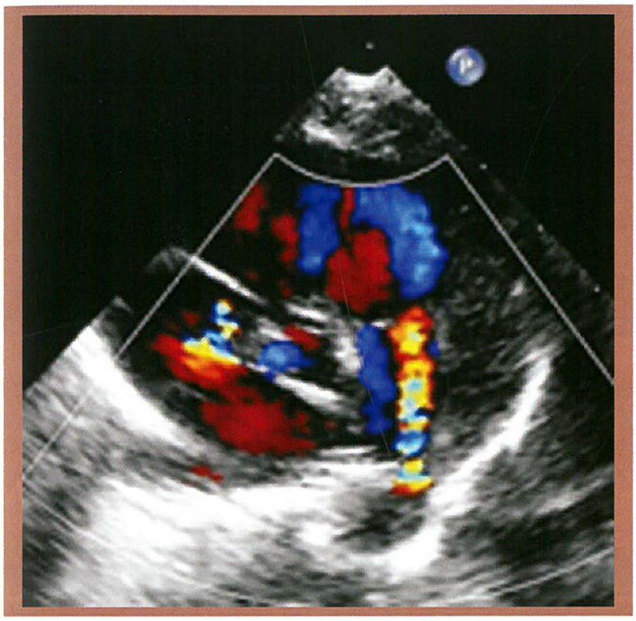
Volumul şi direcţia şuntului prin PCA depind de diametrul canalului arterial şi de raportul presiunilor dintre aortă şi artera pulmonară. In cazul unui canal arterial mic, rezistenţa întâmpinată de flux la nivelul acestuia va fi mare, iar volumul şuntului mic. În cazul unui canal cu diametru mare, volumul şuntului va depinde de raportul presiunilor dintre aortă şi artera pulmonară, rezultând un şunt stânga-dreapta semnificativ hemodinamic. Astfel, va exista o supraîncărcare de volum a arterelor pulmonare, atriului stâng şi ventriculului stâng, cu dilatarea consecutivă a acestor structuri[11]. În evoluţie, prin supraîncărcare de volum şi presiune a patului vascular pulmonar, pot apărea modificări de hipertensiune pulmonară (HTP). În cazul unei evoluţii către HTP ireversibilă, inversarea şuntului la nivelul canalului arterial va conduce la apariţia sindromului Eisenmenger.

Diagnostic. În funcţie de magnitudinea şun-tului şi de repercursiunile asupra circulaţiei pul-monare, pacienţii pot prezenta dispnee, reducerea toleranţei la efort, cianoză.

PCA semnificativ hemodinamic se manifestă prin prezenţa unui şoc apexian hiperactiv, cu puls periferic amplu, suflu sistolo-diastolic gr I-IV/VI subclavicular stâng, cu iradiere interscapulo-vertebrală. Ulterior, la apariţia sindromului Eisenmenger, pot fi prezente episoade de desaturare şi cianoză.

Din punct de vedere *electrocardiografic,* modificările sunt similare celor determinate de DSV: traseu electric normal (PCA mic); semne de dilatare atrială şi hipertrofie ventriculară stângă (PCA moderat/mare)[13]. În cazul instalării unei forme severe de hipertensiune pulmonară, vor domina semnele de hipertrofie ventriculară dreaptă. *Radiografia cardiopulmonară* poate fi normală în cazul canalelor mici, însă cardiomegalia şi hipervascularizaţia pulmonară vor domina aspectul radiologic în cazul canalelor moderate/mari. *Ecocardiografic,* canalul arterial se poate vizualiza direct, cât şi prin Doppler color, din ferestrele parasternal ax scurt marile vase şi suprasternal. De obicei,

diagnosticul se pune prin suprapunerea Doppler-ului color în secţiunea parasternal ax scurt centrat pe artera pulmonară (AP) cu evi-



A

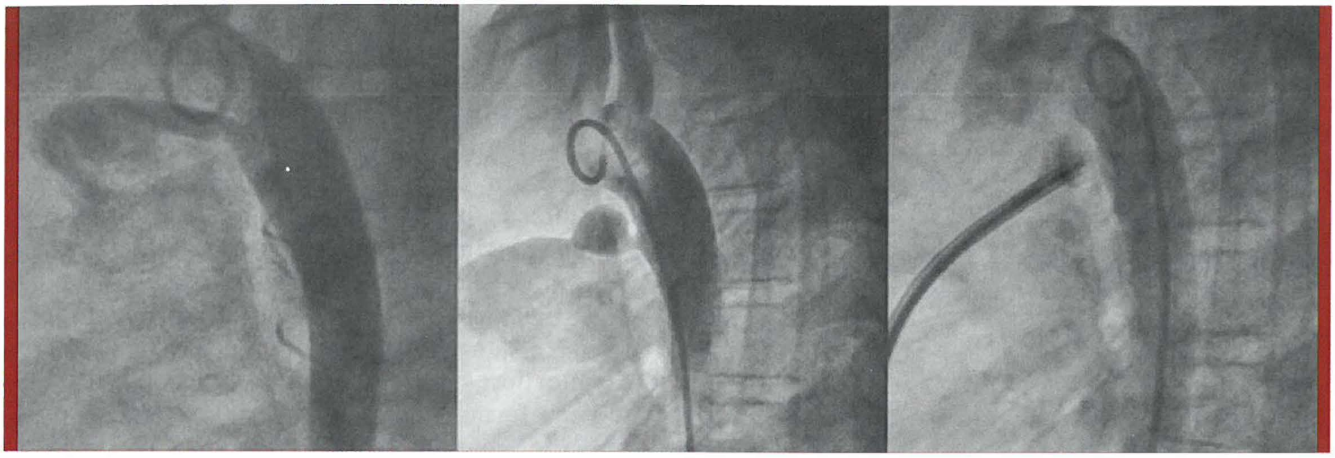
B

Figura 2. - Persistenţă de canal arterial - evaluare prin ecocardiografie transtoracică. *A.* - Secţiune parasternal ax scurt marile vase. Canal arterial permeabil vizibil ca un flux retrograd de culoare roşie îndreptat către valva pulmonară. *B.* - Aceeaşi secţiune. Se vizualizează device-ul de închidere PCA, poziţionat în aria de proiecţie a canalului arterial, între aorta descendentă şi ramul stâng al arterei pulmonare.

denţierea unui flux roşu, turbulent, retrograd, la originea ramului stâng al AP. Măsurarea gradientului presionai aduce informaţii legate de impactul hemodinamic al canalului arterial şi de eventuala prezenţă a hipertensiunii pulmonare. În canalele arteriale cu impact hemodinamic se pot evidenţia semnele indirecte ale şuntului stânga-dreapta mare: dilatare de AS, VS, aortă ascendentă. *Cateterismul cardiac* poate fi util pentru evaluarea oportunităţii închiderii, în cazul apariţiei semnelor de HTP. În scop diagnostic, sunt evidenţiate dimensiunile, lungimea, forma canalului arterial şi, în scop terapeutic, în absenţa HTP, se poate continua cu închiderea inter-venţională a PCA cu dispozitive tip umbreluţă/spirale. În cazul HTP, vor fi evaluate presiunile (pulmonară şi sistemică), vor fi calculate rezistenţele (RVP şi RVS) şi va fi evaluată reactivitatea patului vascular pulmonar la vasodilatatoare.

Tratament. Obiectivul principal în tratamentul PCA este închiderea în siguranţă a şuntului. Aceasta se poate efectua în două modalităţi - intervenţional şi chirurgical - după ce a fost exclusă hipertensiunea pulmonară ireversibilă. Prezenţa HTP este contraindicaţie pentru închidere, supravieţuirea acestui grup de pacienţi fiind mai bună în cazul în care se menţine canalul arterial permeabil odată instalată HTP.

Închiderea intervenţională este standardul de aur în cazul PCA[7]. Clasic, închiderea folosind spirale este rezervată PCA cu dimensiuni relativ mici, însă există şi dispozitive de tip umbreluţă, adaptate acestor dimensiuni. Alegerea unuia sau a altui dispozitiv ţine mai degrabă de preferinţa şi experienţa operatorului. Rata de succes a procedurii este de aproximativ 97-98%, cu mortalitate 0%[10]. Închiderea chirurgicală constă în ligaturarea canalului prin toracotomie postero-laterală stângă fără by-pass cardio-circulator. Complicaţiile postprocedurale sunt rare: lezarea nervului laringeal recurent, lezarea nervului frenic stâng (paralizie de hemidiafragm stâng), recanalizarea canalului, endarterită.



A B C

Figura 3. - Evaluare angiografică a două tipuri anatomice de canal arterial permeabil din proiecţie laterală. *A.* PCA de tip tubular. *B.* PCA de tip complex cu două constricţii. C. Injectare de control după poziţionarea device-ului, înainte de eliberare.

TABELUL 4. **Indicaţiile de închidere a PCA**[7]

Clasa I	Clasa Ila	Clasa 111
1. PCA cu semne de supraîncărcare de volum a VS 2. PCA şi HTP, dar presiunea din artera pulmonară <2/3 din presiunea sistemică, sau rezistenţa vasculară pulmonară (RVP) <2/3 din rezistenţa vasculară sistemică (RVS)	1. PCA cu HTP şi presiunea arterială pulmonară >2/3 din presiunea sistemică, sau RVP >2/3 din RVS, dar şunt net stânga-dreapta (Qp/Qs> 1,5) sau când există vasoreactivitate pulmonară (după testarea cu oxid nitric sau tratament vasodilatator pulmonar) 2. Închiderea cu device se ia în considerare în PCA mici, dar cu suflu continuu	1. Canalele mici, fără suflu 2. Canalele ce au determinat sindrom Eisenmenger

CARDIOPATII CONGENITALE CU COMPLEXITATE MODERATĂ

CANALUL ATRIOVENTRICULAR COMUN (CAVC)

CAVC reprezintă o anomalie cardiacă în care sunt asociate mai multe defecte rezultate din dezvoltarea anormală a septului atrioventricular: defect septal atrial ostium primum, defect septal ventricular de tip inlet şi anomalii de formare a valvelor atrioventriculare.

Reprezintă 2-4% din totalul BCC. Sunt descrise mai multe forme de prezentare: completă, intermediară şi parţială. Forma completă se remarcă prin prezenţa unui DSV nerestrictiv, DSA ostium primum şi inel atrioventricular unic cu valva atrioventriculară unică cu 5 foiţe. Această formă se poate asocia cu sindromul Down, în aproximativ 70% din cazuri. Dintre pacienţii cu sindrom Down, aproximativ 40% au BCC, iar 50% dintre acestea au CAVC **1o.** Forma intermediară este caracterizată de prezenţa unui DSV restrictiv, a unui DSA ostium primum şi a cleftului de valvă mitrală. În forma parţială sunt prezente cleftul de valvă mitrală şi DSA ostium primum.

În CAVC - forma completă, şuntul nerestrictiv stânga-dreapta, atât atrial, cât şi ventricular va conduce la dilatarea cordului şi congestie vasculară pulmonară, cu dezvoltarea rapidă a HTP şi a bolii vasculare pulmonare (în primul an de viaţă). În CAVC - forma parţială există un şunt important la nivel atrial, acesta comportându-se precum un DSA de dimensiuni mari. Prezenţa regurgitării mitrale, de obicei importantă, poate determina fenomene de insuficienţă cardiacă stângă.

Diagnostic. CAVC - forma completă, neoperat până la vârsta de adult, se prezintă ca sindrom Eisenmenger. În CAVC - forma parţială, simptomele depind de gradul de şunt de la nivel atrial şi de gradul regurgitării mitrale, întâlnindu-se mai frecvent dispnee, intoleranţă la efort, aritmii supraventriculare, cianoză (în caz de sindrom Eisenmenger). Examenul obiectiv este similar cu cel dintr-un DSA mare: impuls hiperdinamic al ventriculului drept, zgomot 1 accentuat, dedublare fixă a zgomotului 2, suflu sistolic pulmonar şi suflu protodiastolic parasternal stâng inferior la care se adaugă suflu de regurgitare mitrală. *Electrocardiografic,* este caracteristică deviaţia axială stângă. Asociat acesteia pot exista hipertrofie VD şi BRD. În prezenţa regurgitării semnificative a valvei atrioventriculare stângi, poate exista hipertrofie VS şi anomalie atrială stângă. *Radiografia cardiopulmonară* evidenţiază cardiomegalie, cu dilatarea tuturor celor patru cavităţi cardiace, cu hipervascularizaţie pulmonară şi proeminenţa arcului AP. În caz de sindrom Eisenmenger, sunt evidente hipertransparenţa câmpurilor pulmonare şi scăderea dimensiunilor cordului. *Ecocardiografia* este metoda de diagnostic de elecţie în CAVC. Se va evalua pe rând fiecare modificare anatomică: DSA ostium primum, DSV tip inlet, valve atrioventriculare. În secţiunea *apical patru camere* se observă valvele atrioventriculare stângă şi dreaptă cu inserţie la acelaşi nivel pe SIV, DSA ostium primum şi DSV inlet. În secţiunea *parasteral ax lung* se observă aspectul caracteristic al TEVS în „gât de lebădă". În secţiunea *parasternal ax scurt la nivelul marilor vase* se vizualizează AP dilatată şi DSA ostium primum, iar *la nivelul valvei mitrale* se vizualizează cleft-ul valvei anterioare. Aplicarea Doppler-ului color obiectivează şuntul de la nivelul DSA, DSV, regurgitarea mitrală şi tricuspidiană. Doppler-ul continuu este utilizat pentru cuantificarea presiunii pulmonare. *Cateterismul cardiac* este necesar în evaluarea HTP care însoţeşte pacientul de vârstă adultă cu CAVC şi este util pentru măsurarea presiunilor, calcularea rezistenţelor şi aprecierea operabilităţii.

Tratament. În CAVC - forma completă, intervenţia chirurgicală corectivă se realizează precoce, sub vârsta de 1 an. După această vârstă, valorile presiunii pulmonare şi creşterea rezistenţelor pulmonare devin prohibitive pentru corecţia chirurgicală. În cazul CAVC parţial, intervenţia chirurgicală reparatorie poate fi efectuată şi la vârsta de adult, după excluderea HTP severe ireversibile. Corecţia

TABELUL 5. **Indicaţii chirurgicale în CAV parţial7**

Clasa I	Clasa IIa
I. CAV parţial cu încărcare semnificativă de volum a VD	I. Chirurgia valvulară se ia în considerare la pacienţii cu regurgitare de valvă AV stângă moderată/severă care au semne de supraîncărcare de volum a VS, cu anatomie valvulară favorabilă pentru reparare
2. Regurgitarea de valvă atrioventriculară la: - pacienţi simptomatici cu regurgitare de valvă AV stângă moderată/severă-chirurgie valvulară (preferabil plastie de VMA) - pacienţii asimptomatici cu regurgitare de valvă AV stângă moderată/severă, cu VS diastolic >45 mm şi FE <60% (dacă se exclud alte cauze de disfuncţie VS)	

totală chirurgicală în forma completă constă în: închiderea DSA cu petec sintetic sau de pericard, închiderea DSV, suturarea cleftului VM şi/sau VT. În forma parţială, corecţia chirurgicală se adresează leziunilor prezente: închiderea DSA şi repararea cleftului. Postoperator, pacienţii necesită urmărire periodică toată viaţa pentru detecţia posibilelor complicaţii: şunturi reziduale, malfuncţii de valve atrioventriculare, disfuncţie VS/VD, stenoza subaortică, aritmii, HTP.

COARCTAŢIA DE AORTĂ

Coarctaţia de aortă reprezintă o îngustare a aortei istmice, în apropierea inserţiei ligamentului arterial. Apare la 8-10% din totalul BCC, cu un raport bărbaţi:femei = 2:1 [10].

Anatomic, se descriu 2 forme: forma *istmică* (leziune scurtă circumscrisă, juxtaductal) şi forma *difuză* (segment aortic hipoplazie). Severitatea poate varia de la îngustare uşoară a aortei până la forme severe cu porţiuni atrezice ale aortei. Coarctaţia de aortă poate fi o leziune izolată (coarctaţie simplă) sau se poate asocia cu alte leziuni (coarctaţie complexă), dintre care bicuspidia aortică (50-85% din cazuri), hipoplazia arcului aortic transvers (40-80% pacienţi), leziunile obstructive ale cordului stâng cu diferite grade de severitate sunt mai frecvente, alături de anomalii ale vaselor pulmonare şi ramurilor aortice, anevrisme ale arterelor cerebrale (în aproximativ 10% din cazuri). Este descrisă asocierea între coarctaţie de aortă şi diferite sindroame genetice precum Williams-Beuren şi Turner[20].

Prezenţa coarctaţiei de aortă are două consecinţe fiziopatologice: supraîncărcarea de presiune a teritoriului arterial proxima! coarctaţiei (rezultând hipertensiune arterială şi hipertrofie ventriculară stângă) şi hipoperfuzia teritoriului distal coarctaţiei (afectând organele abdominale şi membrele inferioare). Îngustarea aortei va conduce la apariţia circulaţiei colaterale către organele abdominale şi membrele inferioare prin arterele intercostale, mamare interne etc.

Diagnostic. Simptomele depind de severitatea leziunii şi sunt legate atât de prezenţa hipertensiunii arteriale (cefalee, vertij, tinitus, epistaxis, angină pectorală, accident vascular cerebral, disecţie de aortă), cât şi de prezenţa hipoperfuziei membrelor inferioare (angor abdominal, claudicaţie intermitentă, parestezii în şa, senzaţie de picioare reci). Rareori, pacienţii se pot prezenta cu hemoragie subarahnoidiană datorată rupturii unui anevrism cerebral asociat. La *examenul obiectiv* se remarcă hipertensiune arterială în jumătatea superioară a corpului cu o diferenţă de presiune de peste 20 mmHg, absenţa pulsului la nivelul arterelor femurale bilateral. Auscultatoriu, se percepe zgomot 2 unic, suflu sistolic II-IV/VI subclavicular stâng iradiat interscapulo-vertebral stâng, sufluri continue la nivelul ambelor hemitorace (datorate circulaţiei colaterale prin arterele intercostale).

ECG prezintă aspect de HVS cu tulburări secundare de repolarizare. *Radiografîa cardiopulmonară* evidenţiază siluetă cardiacă de dimensiuni normale sau uşor crescute şi imaginea în „3" la nivelul marginii superioare stângi a siluetei cardiace în cazul prezenţei dilataţiei pre- şi poststenotice. Semnul patognomonic pentru coarctaţia de aortă îl reprezintă prezenţa incizurilor costale produse de vasele colaterale. *Ecocardiografic,* secţiunea de elecţie pentru vizualizarea coarctaţiei este *suprasternal ax lung la nivelul aortei.* Se evidenţiază arcul aortic şi cele 3 ramuri aortice, originea arterei subclaviculare stângi, zona de coarctaţie. Suprapunerea Doppler-ului color arată un flux turbulent la acest nivel, continuu, eventual cu reflux telediastolic în prezenţa colateralelor semnificative. Cu ajutorul examenului Doppler continuu se măsoară viteza sanguină crescută şi se estimează gradientul presionai la nivelul coarctaţiei. Din secţiunile *parasternal ax scurt, ax lung şi secţiunile apicale* se evaluează modificările ventriculului stâng secundare supraîncărcării de presiune

(hipertrofia ventriculară stângă, dimensiunile cavităţii VS, funcţia sistolică şi diastolică a VS). *AngioCT şi angioRM cu reconstrucţie 3D* sunt indicate pentru evaluarea prepro-cedurală a întregii aorte (anevrism, disecţie sau coarctaţie) şi a circulaţiei colaterale. Postoperator, aceste tehnici imagistice pot evalua restenoza sau formarea anevrismului la nivelul coarctaţiei, precum şi patologia asociată (HVS, funcţionalitatea unei valve aortice bicuspe) [14].

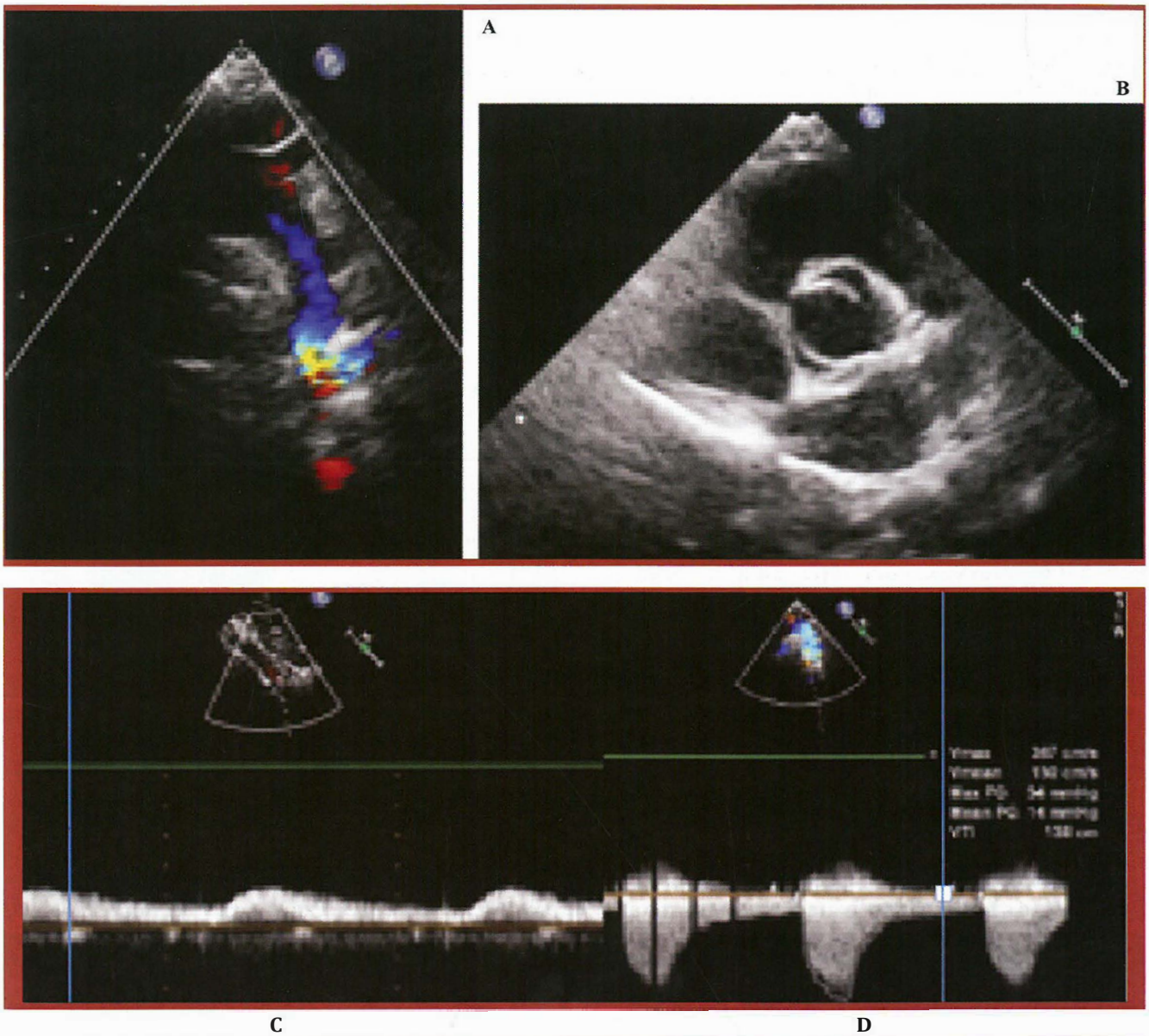
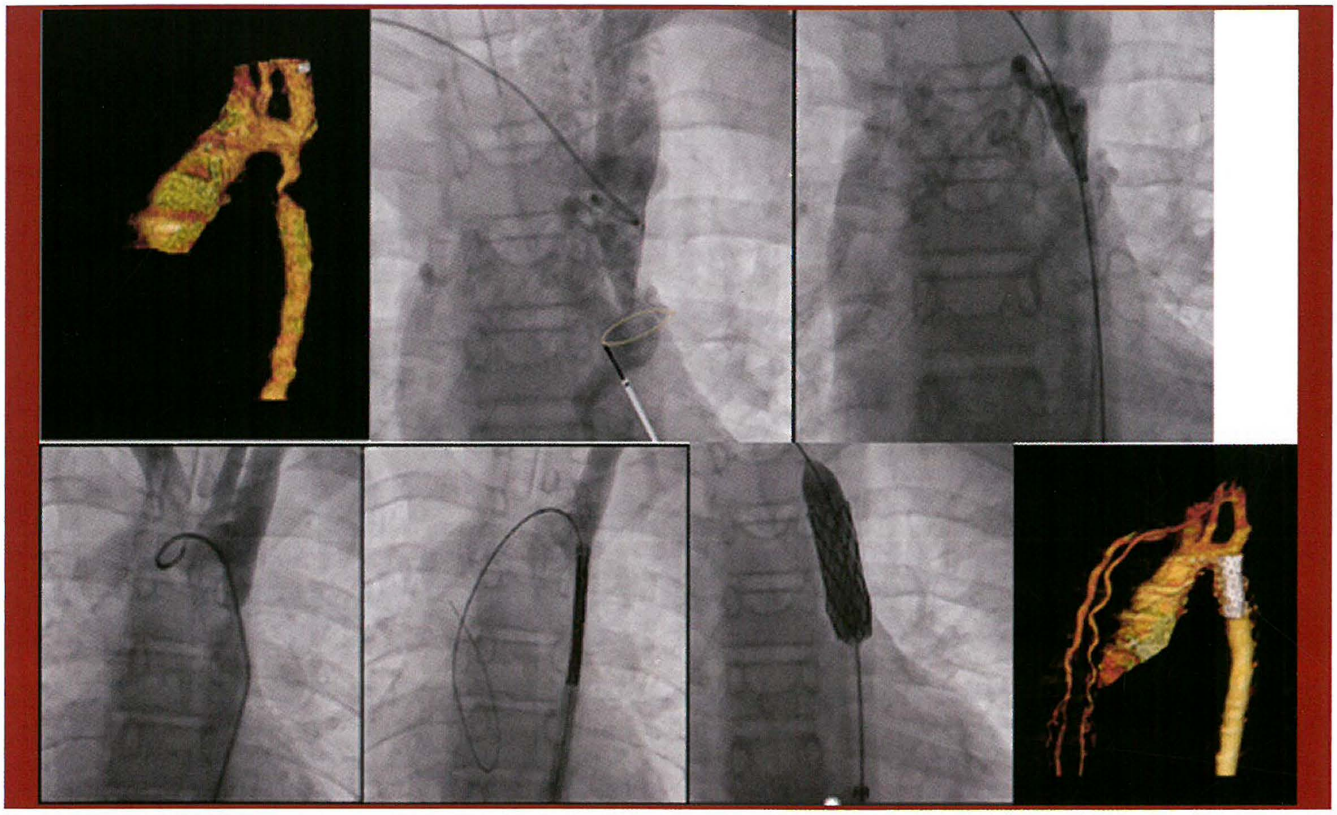


Figura 4. - Coarctaţie de aortă - evaluare ecocardiografică. *A.* Secţiune suprasternal. Se vizualizează arcul aortic, cu îngustare în zona istmică şi flux turbulent. *B.* Secţiune parasternal ax scurt marile vase. Bicuspidie aortică. C. Secţiune longitudinală la nivelul aortei abdominale. Aspectul fluxului în aorta abdominală într-o coarctaţie severă. *D.* Aspectul particular al fluxului măsurat prin Doppler continuu, cu persistenţă în diastolă, la nivelul zonei de coarctaţie.

CT/RMN ar trebui luate în considerare la 3-6 luni după tratatarea coarctaţiei de aortă cu implantare de stent pentru evaluarea eficienţei procedurii [14]. *RMN cerebral:* screening al anevrismelor poligonului Willis (clasa Ilb)6.

Tratament. Obiectivul principal în tratamentul coarctaţiei este înlăturarea obstacolului de la nivelul aortei istmice şi a altor îngustări asociate. Acest tratament trebuie aplicat cât mai precoce după diagnostic şi expertiza într-un



!Figura 5. - Coarctaţie de aortă. Abordare prin cardiologie intervenţională. *A.* Reconstrucţie angio CT - 3D. *B* şi C. Evaluare angiografică şi abord iniţial radial pentru traversarea zonei de coarctaţie, urmat de prinderea cu lasoul a ghidului şi exteriorizarea prin accesul femural. *D, E* şi *F* Predilatarea zonei de coarctaţie cu un balon de angioplastie cu diametru mai mic, urmată de implantarea stentului CP acoperit de 45 mm. *G* Reevaluare angioCT cu reconstrucţie 3D postimplantare de CP stent acoperit 45 mm la 6 luni de la implantare.

TABELUL 6 **Indicaţii de tratament în coarctaţia de aortă** [11]

Clasa I	Clasa Ila	Clasa Ilb
1. Pacienţii cu o diferenţă între tensiunea arterială la membrele superioare şi tensiunea arterială la membrele inferioare de peste 20 mmHg, indiferent de simptome, dar cu hipertensiune arterială (TA >140/90 mmHg), răspuns de tip hipertensiv la proba de efort sau HVS semnificativă.	1. Indiferent de gradientul presional, la pacienţii hipertensivi cu o îngustare a aortei de peste 50% faţă de diametrul aortic de la nivel diafragmatic (măsurat pe RM, CT sau angiografie).	1. Indiferent de gradientul presionai şi de prezenţa hipertensiunii arteriale, la pacienţi cu o îngustare a aortei de peste 50% faţă de diametrul aortic de la nivel diafragmatic (măsurat pe RM, CT sau angiografie).

centru terţiar este necesară în vederea evaluării complete. Menţinerea unor TA acceptabile este extrem de importantă până la momentul operator/intervenţional. Medicamentele antihipertensive recomandate în acest sens sunt betablocantele, inhibitorii de enzimă de conversie, antagoniştii receptorilor angiotensinei II şi asocierea acestora în funcţie de necesităţi.

Pacientul cu coarctaţie de aortă poate fi abordat intervenţional sau chirurgical. Tratamentul intervenţional este indicat atât în coarctaţiile native, cât şi în recoarctaţii. Modalităţile de intervenţie în coarctaţia de aortă sunt dilatarea aortei prin angioplastie cu balon şi dilatarea asociată cu implantarea concomitentă a unui stent. Stentarea coarctaţiei de aortă, atunci când anatomia este favorabilă, tinde să devină standardul de aur în abordarea acestei patologii. Angioplastia cu balon poate avea rezultate foarte bune pe termen imediat, însă se asociază cu o rată mare a restenozei şi cu dezvoltarea anevrismelor aortice în zona de angioplastie. Stentarea în zona de coarctaţie vine în întâmpinarea acestei complicaţii. Angioplastia cu balon în cazul coarctaţiei native poate fi o măsură paliativă de stabilizare a pacientului dacă există funcţie VS sever deprimată, debit cardiac scăzut sau boală sistemică influenţată de prezenţa coarctaţiei [19]. În cazul recoarctaţiei, angioplastia cu balon are indicaţie clasa II9 dacă există un gradient sistolic transcateter la nivelul coarctaţiei de peste 20 mmHg şi o anatomie corespunzătoare. Implantul de stent în caz de recoarctaţie este indicat la pacienţii adulţi care au un gradient sistolic transcateter la nivelul coarctaţiei de peste 20 mmHg19 sau la pacienţii cu coarctaţie de aortă nativă sau recurentă la care angioplastia cu balon a eşuat (clasa Ila)19. Complicaţia cea mai de temut în stentarea aortei este reprezentată de disecţia şi ruptura aortei, care impune măsuri de resuscitare extremă, cu încercarea de izolare a zonei de ruptură prin implantarea altor stenturi. Alte complicaţii care pot să apară sunt legate de tromboza şi ocluzia arterei femurale, migrarea stentului în momentul implantării, obstruarea unor vase emergente din aortă din zona învecinată coarctaţiei (în cazul stenturilor acoperite).

Abordarea chirurgicală presupune toracotomie stângă cu rezecţia zonei de coarctaţie şi anastomoză termino-terminală. Ocazional, în prezenţa unor zone adiacente hipoplazice, este necesară aortoplastie cu patch din artera subclavie sau sintetic. Dacă zona de coarctaţie este lungă (segment atretic) poate fi necesară inserţia unui conduct protetic.

Printre complicaţiile postoperatorii se numără ischemia spinală ce produce paraplegie (la 0,4% din cazuri, datorată clampării aortei intraoperator, în prezenţa unei circulaţii colaterale deficitare), persistenţa/reapariţia hipertensiunii arteriale, formarea de anevrism la locul suturilor, mai ales în cazurile ce au necesitat aortoplastie cu petec [10], stenoza reziduală sau restenoza la nivelul locurilor de sutură, disecţia de aortă.

BOALA EBSTEIN

Boala Ebstein reprezintă o malformaţie cardiacă congenitală în care foiţele posterioară şi septală ale valvei tricuspide (VT) sunt inserate sub nivelul inelului tricuspidian, în cavitatea VD, cu diferite grade de aderenţă de peretele VD, rezultând atrializarea VD de deasupra inserţiei şi micşorarea VD funcţional de sub inserţie. Pot fi asociate DSA şi căi de conducere accesorii.

Este o BCC rară, apărând în 1-5/200.000 naşteri, sub 1% din totalul BCC [21].

Dimensiunile reduse ale VD funcţional şi gradul regurgitării tricuspidiene vor determina gradul insuficienţei cardiace drepte. Adiţional, la fiecare contracţie a AD, porţiunea atrializată a VD se expandează, acţionând ca un rezervor pasiv şi scăzând debitul anterograd. Rezultă dilatarea AD, dilatarea inelului VT, agravarea regurgitării tricuspidiene şi creşterea şuntului dreapta-stânga prin DSA [22].

Diagnostic. Simptomele cardinale sunt: cianoză, insuficienţă cardiacă dreaptă, aritmiile

TABELUL 7. **Clasificarea Carpentier a bolii Ebstein**

Tipul bolii Ehstein	Gradul de deplasare a valrnlci septale	Valvula anterioară a VT	Dimensiunile porţiunii atrializate VD	VD funcţional
A	Minimă	Amplă, mobilă	Mică	Bun
B	>25 mm	Amplă, mobilă	Medie	Relativ bun
C	Hipoplazie severă a valvulei septale; agenezia valvulei posterioare	Parţial ataşată de peretele VD	Mare	Mic
D	Atrializare aproape completă a VD, tot VD este tapetat de valvula tricuspidiană anterioară, cu deschidere minimă			

şi moartea subită. Prezentarea clinică depinde de vârsta pacientului, severitatea anatomică a leziunilor, hemodinamică şi gradul şuntului dreapta-stânga[22]. Examenul cardiologic evidenţiază un ritm în 4 timpi, datorat dedublării largi atât a zgomotului 1 cât şi a zomotului 2, prezenţa unui suflu sistolic gradul II-IV/VI parasternal stâng (prin regurgitare tricuspidiană), suflu diastolic de stenoză tricuspidiană relativă. *Electrocardiografic,* este prezent ritm sinusal sau o aritmie supraventriculară (TPSV), deviaţie axială dreaptă, dilatare atrială dreaptă, microvoltaj şi aspect QS în derivaţiile precordiale drepte, bloc de ramură dreaptă, BAV de gradul I sau sindrom de preexcitaţie[13]. Pe *radiografia cardiopulmonară:* aspectul cordului variază de la aproape normal la cord în formă de „minge de rugby", cu proeminenţa arcului inferior drept (dilatarea AD) şi a arcului mijlociu stâng (dilatarea infundibulului VD). Indicele cardiotoracic (ICT) >0,65 este marker de prognostic prost. Prin *ecocardiografie* se vizualizează concomitent VT şi valva mitrală (VM) şi este evidenţiată inserţia apicală a foiţei septale a VT cu peste 8 mm/mp faţă de inserţia valvei mitrale anterioare (secţiunea apical patru camere). Din aceeaşi secţiune se măsoară inelul VT, se estimează gradul regurgitării tricuspidiene şi se evaluează funcţia ventriculară dreaptă. În secţiunea parasternal ax lung a tractului de intrare al VD poate fi evaluată foiţa posterioară a valvei tricuspide. Din secţiunea parasternal ax scurt se obiectivează gradul de dilatare al regiunii infundibulare a VD, se măsoară inelul VP şi fluxul pulmonar, se apreciează prezenţa DSA şi direcţia şuntului interatrial. *Cateterismul cardiac* se utilizează pentru evaluarea preoperatorie a HTP sau a arterelor coronare la adulţii cu risc crescut de boală coronariană. *RMN* poate aduce informaţii suplimentare privind anatomia şi funcţia VD şi VS la pacienţii cu fereastră ecografică deficitară 14.

Tratament. Pacienţii cu aritmii atriale relevante au indicaţie pentru studiu electrofiziologie urmat de ablaţie prin curent de radiofrecvenţă. Dacă se planifică chirurgie cardiacă reparatorie, aritmiile vor fi tratate chirurgical în acelaşi timp operator - clasa r[7]. Închiderea intervenţională a DSA/FOP în caz de embolie paradoxală - clasa IIa[7] sau în caz de cianoză (SaO2 <90%)- clasa IIb[7] pot face obiectul abordării intervenţionale a acestei patologii.

Chirurgia reparatorie este indicată la pacienţii cu regurgitare tricuspidiană severă, cu simptome de insuficienţă cardiacă (>clasa NYHA II), aritmii sau capacitate de efort cu deteriorare progresivă la testul de efort - clasa 17. Chirurgia reparatorie trebuie luată în considerare, indiferent de simptome, la pacienţii cu dilatare progresivă a VD sau reducerea funcţiei sistolice a VD şi/sau cardiomegalie progresivă pe radiografia cardiopulmonară - clasa IIa[7].

Există diverse tehnici operatorii de plicaturare a atriului drept dilatat, de detaşare a foiţei anterioare de peretele VD, dar întotdeauna se preferă repararea VT faţă de protezarea VT, iar DSA/FOP, dacă există, se va

închide la momentul operator, dacă aceasta nu afectează debitul cardiac sistemic. Mortalitatea operatorie este în jur de 6%, 90% din pacienţi supravieţuind peste 10 ani în clasa funcţională NYHA I sau II. Factorii de prognostic nefavorabil în boala Ebstein sunt insuficienţa cardiacă clasa NYHA III/IV, accentuarea cianozei cu SaO2 <90% în repaus, embolii paradoxale, tahiaritmii supraventriculare refractare la tratament şi cardiomegalie cu ICT >0,65.

Postoperator, este necesară urmărirea periodică a pacienţilor pentru detectarea posibilelor complicaţii - regurgitare tricuspidiană postoperatorie sau persistentă, şunturi atriale reziduale, blocuri AV, tahiartmii etc.

CARDIOPATII CONGENITALE COMPLEXE

TRANSPOZITIA DE VASE MARI CORECTATĂ, CONGENITAL (L-TRANSPOZIŢIA) (TVMCC)

TVMCC este o boală congenitală complexă ce asociază o dublă discordanţă: atrioventriculară şi ventriculoarterială. Atriul drept (AD) se află în poziţie anatomică normală şi prin venele cave primeşte sânge venos sistemic. AD este conectat cu ventriculul stâng anatomic prin valvă mitrală, ventricul din care porneşte artera pulmonară. Atriul stâng primeşte returul venos pulmonar şi este conectat cu ventriculul drept anatomic prin valvă tricuspidă. Din ventriculul drept anatomic porneşte aorta, situată anterior şi la stânga arterei pulmonare. Din cele două discordanţe succesive rezultă o corecţie funcţională, teoretic neexistând anomalii fiziologice. Frecvent, însă, există anomalii asociate, răspunzătoare de răsunetul hemodinamic imediat: DSV în 80% din cazuri, stenoza pulmonară valvulară/infundibulară în 50% din cazuri, regurgitarea valvei atrioventriculare sistemice (tricuspidă), malformaţii de tip Ebsteinoid. Arterele coronare sunt dispuse în oglindă, nodul atrio-ventricular şi fasciculului Hiss pot fi poziţionate anormal, determinând diferite anomalii de conducere.

Diagnostic. Dacă nu există leziuni asociate, pacienţii sunt asimptomatici, putând fi diagnosticaţi în adolescenţă sau la vârsta adultă. Întrucât VD morfologic funcţionează ca ventricul sistemic, pacienţii tind să prezinte fenomene de insuficienţă cardiacă la vârstă tânără. Atât simptomatologia cât şi examenul obiectiv variază în funcţie de leziunile asociate. Prezenţa unui DSV mare determină insuficienţă cardiacă precoce, şoc apexian hiperactiv, zgomot 2 accentuat, suflu holosistolic parasternal stâng. Prezenţa stenozei pulmonare determină suflu sistolic intens, rugos, la baza cordului. *Electrocardiografic,* este caracteristică acestei boli absenţa undelor Q în derivaţiile precordiale stângi şi prezenţa lor în derivaţiile precordiale drepte. Pot exista diferite grade de bloc atrioventricular, cu tendinţă de progresie spre BAV total (incidenţa BAV total este de 2%/an)7. *Radiografia cardiopulmonară* detectează anomaliile de poziţie ale inimii în torace (dextrocardie, mezocardie). Ea arată pediculul vascular îngustat şi grade diferite de cardiomegalie, în funcţie de leziunile asociate, fiind caracteristic arcul superior stâng rectiliniu, format de aorta ascendentă. *Ecocardiografic,* trebuie demonstrată dublă discordanţă atrioventriculară şi ventriculoarterială. Incidenţa parasternal ax lung arată cele 2 vase mari în poziţie paralelă, aortă care emerge din ventriculul posterior, valvă aortică fără continuitate fibroasă cu valva atrioventriculară, artera pulmonară care emerge din ventriculul anterior. În parasternal ax scurt se evidenţiază ambele vase în secţiune transversală, cu aorta situată de obicei anterior şi la stânga arterei pulmonare. Secţiunea apical 4 camere permite identificarea celor doi ventriculi. Ventriculul drept, morfologic, este mai trabeculat, prezintă banda moderatoare şi are valvă tricuspidă inserată mai apical. Ventriculul stâng, morfologic, are suprafaţă internă netedă, comunică cu atriul drept printr-o valvă bicuspă (valva mitrală). Din această incidenţă se apreciază gradul

regurgitărilor atrioventriculare. Incidenţele subcostale permit identificarea situsului cardiac şi a celui atrial (în atriul drept drenează venele cave şi are urechiuşa cu baza mai largă, în timp ce în atriul stâng drenează venele pulmonare şi are baza ure-chiuşei îngustă). Trebuie căutate alte anomalii asociate (DSV, stenoza pulmonară la diferite nivele etc.) şi descrise anatomic şi funcţional. *RMN-ul* poate fi necesar pentru descrierea exactă a marilor vase, a volumelor şi funcţiei ventriculare. *Cateterismul cardiac* poate fi necesar pentru cuantificarea gradului de HTP dacă datele noninvazive sunt neconcludente, eventual coronarografie pentru precizarea anatomiei coronariene la pacienţi selectaţi. *Holter-ul ECG/24 ore şi studiul electrofiziologie* pot fi indicate în funcţie de simptomatologia aritmică.

Tratatment. Chirurgia corectivă (dublu switch atrial şi arterial) la adult are mortalitate mare şi nu este indicată. La adult, principala problemă hemodinamică o reprezintă regurgitarea severă tricuspidiană. Dacă aceasta se asociază cu deteriorarea funcţiei ventriculului sistemic (FE <45%), ar trebui luată în considerare inter-venţia chirurgicală de înlocuire a acestei valve (clasa Ila)7. De obicei, repararea valvei nu este posibilă, aceasta fiind malformată. La pacienţii cu BAV gr. III este indicată cardiostimularea permanentă bicamerală. Toţi pacienţii cu aceas-tă BCC necesită urmărire specializată cel puţin anual.

PATOLOGIA CORDULUI OPERAT PENTRU CARDIOPATII CONGENITALE

TETRALOGIE FALLOT - PROBLEME POST-CORECTIE CHIRURGICALĂ PRIMARĂ/PALIAȚIE

Tetralogia Fallot (TF) reprezintă cea mai frecventă BCC cianogenă după vârsta de 1 an, reprezentând aproximativ 10% din BCC[7]. TF constă în asocierea celor patru leziuni anatomice: DSV, dextropoziţia aortei (aortă călare pe SIV), stenoza pulmonară (infundibulară, valvulară sau supravalvulară) şi hipertrofie ventriculară dreaptă. Asociat, mai pot exista DSA, arc aortic orientat la drepta, anomalii ale arterelor coronare, DSV musculare, CAVC, diferite grade de hipoplazie a arterei pulmonare, până la forma extremă cu aspect de atrezie.

Standardul actual de tratament este corecţia chirurgicală totală primară sub vârsta de 1-2 ani. La vârsta adultă, un pacient cu tetralogie Fallot se poate prezenta cu una din complicaţiile operaţiei corective efectuate în copilărie7 şi anume:

- Regurgitare pulmonară - apare după repararea TEVD cu petec şi extensia acestuia transanular, în cazurile de hipoplazie de inel pulmonar. Aceasta poate fi bine tolerată ani de zile, dar va conduce la dilatarea VD, disfuncţia sistolică şi diastolică a VD. Ca o consecinţă a dilatării VD, va apărea regurgitarea tricuspidiană care va agrava dilatarea acestuia;
- Stenoza reziduală a TEVD poate fi la nivel infundibular, a valvei pulmonare, trunchiului AP sau ramurilor AP;
- DSV rezidual, datorat fie închiderii incomplete a DSV la momentul operator, fie dehiscenţei petecului suturat;
- Dilatarea rădăcinii aortei şi regurgitarea aortică, datorată anomaliilor intrinseci ale peretelui aortic (necroza chistică a mediei arteriale) şi fluxului intraaortic crescut preoperator;
- Disfuncţie VS, în cazurile operate tardiv, datorată cianozei şi hipoxiei prelungite preoperatorii sau suprasolicitării de volum în cazurile în care s-a practicat intervenţie paliativă cu şunt sistemico-pulmonar;
- Tahicardii atriale şi ventriculare - datorate problemelor hemodinamice şi cicatricilor miocardice postoperatorii;
- Endocardita infecţioasă;
- Moarte subită: 2-3% per decadă. Factorii de risc pentru moartea subită sunt durata QRS >180 msec, supraîncărcarea de volum a VD, disfuncţia VS, fibroza ventriculară extinsă

demonstrată pe RMN, regurgitarea pulmonară severă, TV nesusţinută pe Holter ECG, tahicardie ventriculară susţinută spontană sau indusă la studiul electrofiziologie, vârsta crescută la momentul corecţiei chirurgicale primare[7, 9].

Tabloul clinic se poate prezenta astfel: pacienţii pot fi asimptomatici, pot prezenta semne şi simptome de insuficienţă cardiacă dreaptă, palpitaţii sau episoade sincopale secundare tahiaritmiilor atriale sau ventriculare. Examenul obiectiv poate decela zgomot 2 dedublat larg, suflu sistolic sau diastolic în focarul pulmonar, suflu sistolic parastemal stâng cu accentuare în inspir, datorat regurgitării tricuspidiene, suflu sistolic parasternal stâng cu iradiere în „spiţă de roată", datorat unui DSV rezidual. *Electrocardiograma* poate arăta ritm sinusal cu bloc major de ramură dreaptă, tahiaritmie atrială, extrasistole ventriculare sau tahicardii ventriculare nesusţinute. *Radiografia cardiopulmonară* poate evidenţia modificări ale siluetei cardiace. La pacientul operat, cordul are în general dimensiuni normale, dilatarea VD fiind în legătură cu gradul regurgitării pulmoare şi tricuspidiene. *Ecocardiografia* este esenţială în urmărirea pacientului operat pentru TF. Incidenţa parasternal ax lung evidenţiază dimensiunile şi gradul de hipertrofie al VD, aspectul SIV şi al petecului în zona perimembranoasă, prezenţa DSV rezidual, aspectul TEVS şi al rădăcinii aortei. În secţiunea parasternal ax lung la nivelul marilor vase, se obiectivează TEVD, valva şi artera pulmonară. Dacă există stenoză la nivelul TEVD, prin suprapunerea de Doppler color se poate pune în evidenţă un flux turbulent la acest nivel, iar cu ajutorul Doppler-ului continuu se măsoară gradientul presionai de la acest nivel. Dacă există regurgitare pulmonară severă, Doppler-ul color va arăta jetul de regurgitare la nivelul valvei pulmonare, precum şi inversarea fluxului diastolic. Incidenţa apical 4 camere permite evidenţierea VD, a dimensiunilor acestuia şi aprecierea funcţiei sistolice a VD (TAPSE, fracţia de scurtare a VD). *RMN-ul* este indicat pacienţilor operaţi pentru TF, pentru evaluarea volumelor şi funcţiei VD, evaluarea TEVD, a anatomiei arterei pulmonare şi a gradului de regurgitare pulmonară şi poate contribui la stratificarea riscului de moarte subită (evidenţierea fibrozei ventriculare extinse) şi stabilirea conduitei terapeutice[6]. *Cateterismul cardiac* şi *angiografia* permit o evaluare completă a anatomiei arteriale pulmonare şi coronariene. Monitorizarea Holter ECG la pacienţi cu simptomatologie aritmică este utilă, de asemenea, pentru stratificarea riscului de moarte subită. Studiul electrofiziologie este indicat pacienţilor cu aritmii atriale sau ventriculare documentate sau suspectate şi pacienţilor cu episoade sincopale pentru stratificarea riscului de moarte subită. Tahicardia ventriculară susţinută indusă la stimularea programată este marker de risc de moarte subită[9].

Tratamentul se adresează fiecărei situaţii dintre cele enumerate anterior. În majoritatea cazurilor, acesta include indicaţia de înlocuire a valvei pulmonare, atât pe cale chirurgicală, cât şi pe cale intervenţională.

TABELUL 8. **Indicaţiile de înlocuire a valvei pulmonare postcorecţie chirurgicală a tetralogiei Fallot7**

Clasa I	Clasa IIa
1. La pacienţi simptomatici cu regurgitare pulmonară severă şi/sau stenoză pulmonară (cu presiunea sistolică VD >60 mmHg, Vmax RT >3,5 m/s).	1. La pacienţi asimptomatici cu regurgitare pulmonară severă şi/sau stenoză pulmonară, dacă prezintă cel puţin una din următoarele: scăderea capacităţii de efort, dilatarea progresivă a VD, disfuncţie progresivă a VD, RT progresivă (cel puţin moderată), obstrucţia TEVD cu presiunea sistolică VD >80 mmHg şi Vmax RT >4,3 m/s, aritmii atriale sau ventriculare susţinute. 2. DSV ar trebui închis dacă există DSV rezidual şi supraîncărcare de volum a VS, în timpul operaţiei de înlocuire a valvei pulmonare.

TRANSPOZIŢIE DE VASE MARI (D-TRANSPOZIŢIA) - PROBLEME POST-OPERATORII LA ADULT

Transpoziţia de vase mari (TVM) este o BCC complexă caracterizată prin discordanţă ventriculoarterială, ceea ce are drept consecinţă circulaţia sângelui „în paralel" la nivel pulmonar şi sistemic. Conexiunile atrioventriculare sunt normale (AD-VD, AS-VS) dar aorta emerge din VD iar artera pulmonară din VS. Indicaţia operatorie este imperativă în prima lună de viaţă şi de elecţie se efectuează operaţia de *switch* arterial cu reimplantarea arterelor coronare. Dacă intervenţia nu s-a făcut în prima lună de viaţă, există şi alte tehnici care pot fi adoptate. Adulţii cu TVM au suferit în perioada neonatală sau infantilă una din intervenţiile chirurgicale corective: operaţia de *switch* arterial (operaţia Jatene), operaţia tip Rastelli (când TMV asociază SP şi DSV) sau operaţia de *switch* atrial (intervenţiile Mustard sau Senning).

ConsecinJele pe termen lung ale intervenJiei de switch arterial. Operaţia de switch arterial (Jatene) este procedura standard de tratament a TVM la ora actuală. Aceasta constă din secţionarea transversală a celor două vase, inversarea poziţiei acestora, excizarea butoanelor coronariene din artera pulmonară şi reimplantarea acestora în porţiunea proximală a neoaortei. Rezultă astfel o corecţie funcţională şi anatomică, VS devenind ventriculul sistemic, ceea ce asigură o rată mai scăzută a complicaţiilor pe termen lung. Printre complicaţiile postoperatorii se numără: stenoza ostiilor arterelor coronare, stenoza pulmonară supravalvulară, regurgitare aortică, stenoza supravalvulară aortică. *Clinic,* pot apărea semne ale regurgitării aortice, stenozei supravalvulare pulmonare, de ischemie miocardică, datorate stenozelor coronariene ostiale. *Electrocardiografic,* de obicei, ritmul este sinusal, aritmiile fiind întâlnite mai rar. *Ecocardiografic,* se poate evalua, morfologic şi funcţional, fiecare segment anatomic.

TABELUL 9. **Indicaţii de tratament la pacienţii cu TVM după operaţia de *switch* arterial7**

Clasa I	Clasa IIa
I. Pacienţi cu ischemie miocardică datorată stenozelor coronariene (stentare sau by-pass aorto-coronarian). 2. Repararea chirurgicală a TEVD ar trebui efectuată la pacienţi simptomatici cu presiune sistolică VD >60 mmHg. 3. Repararea chirurgicală a TEVD ar trebui efectuată la pacienţi cu disfuncţie VD, indiferent de prezenţa simptomelor.	1. Repararea chirurgicală a TEVD ar trebui luată în considerare la pacienţi asimptomatici cu presiune sistolică VD >80 mmHg. 2. Înlocuirea aortei trebuie luată în considerare atunci când rădăcina aortei este >55 mm. 3. Stentarea/intervenţia chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul stenozelor pulmonare periferice de peste 50%, indiferent de simptome, dacă presiunea sistolică VD >50 mmHg şi/sau există tulburări de perfuzie pulmonară.

ConsecinJele pe termen lung ale intervenJiei Rastelli. Această intervenţie este indicată pacienţilor cu TVM, SP severă şi DSV. Corecţia circulaţiei se face la nivel ventricular, prin redirijarea sângelui din VS în aortă prin DSV, iar VD este conectat la AP printr-un conduct valvulat. Complicaţiile întâlnite mai frecvent sunt cele ale conductelor VD-AP, stenoza TEVS la nivelul DSV sau a tunelului intraventricular, BAV gr. III. Rezultatele pe termen lung nu sunt satisfăcătoare, iar mortalitatea la 20 ani este de aproape 50% [10]. *Ecocardiografia* rămâne prima investigaţie imagistică necesară în evaluarea pacienţilor, insistând asupra fiecărui segment anatomic, asupra funcţionalităţii conductului valvulat de la nivelul VD şi a tunelului intracardiac prin DSV. Dacă nu se pot vizualiza aceste structuri, este indicată efectuarea *RM-ului cardiac.*

Consecinţele pe termen lung ale intervenţiei de switch atrial. Operaţia de switch atrial (Mustard sau Senning) constă în redirijarea intraatrială a fluxului venos sistemic şi pulmonar prin crearea unor „tunele" intraatriale

din pericard sau material prostetic. Această operaţie creează o corecţie funcţională (venele sistemice drenează spre AP, iar venele pulmonare spre aortă), dar nu anatomică, VD rămânând ventriculul sistemic. Principala problemă pe termen lung o reprezintă disfuncţia sistolică a VD. Pe măsură ce acesta se dilată, apare RT semnificativă, care va agrava disfuncţia VD. Printre alte complicaţii se numără cele aritmice: disfuncţia de nod sinusal, tahiaritmii atriale, tahiaritmii ventriculare şi moartea subită (5%/decadă[9]), dar şi obstrucţia tunelurilor intraatriale, obstrucţia VCS. *ECG* şi monitorizarea *Holler ECG/24 ore* sunt obligatorii pentru detectarea tulburărilor de ritm cardiac. *Ecocardiografia* evaluează fiecare segment anatomic structural şi funcţional, funcţia tunelurilor intraatriale, gradul regurgitării tricuspidiene. *RMN-ul* cardiac este indicat pentru evaluarea funcţionalităţii tunelurilor intraatriale şi a funcţiei ventriculului sistemic (VD) (clasa I) 14. Întrucât această intervenţie nu mai reprezintă standardul de tratament la nou-născut, este de aşteptat ca numărul de pacienţi cu probleme postoperatorii să scadă în timp.

VENTRICULUL UNIC FUNCŢIONAL

În categoria ventriculului unic funcţional au fost incluse mai multe afecţiuni congenitale cardiace complexe, care au în comun faptul că există un singur ventricul funcţional, iar repararea biventriculară nu este posibilă. Acestea sunt: atrezia de tricuspidă, hipoplazia de cord drept, atrezia de AP cu VD hipoplazie, sindromul de cord stâng hipoplazie, ventriculul unic (de regulă, morfologic stâng) cu dublă cale de intrare, ventriculul unic.

Tratamentul constă în conectarea treptată, în mai multe etape, a sistemului venos sistemic cu sistemul arterial pulmonar în serie (conexiune cavo-pulmonară, iniţial parţială, apoi totală). Intervenţia iniţială este conexiunea cavo-pulmonară parţială (intervenţia Glenn) şi se efectuează la vârsta de sugar sau în prima copilărie. Aceasta constă în conectarea directă a VCS la AP dreaptă, în apropierea bifurcaţiei, rămânând ca ulterior, după câţiva ani, să se efectueze şi conectarea VCI la sistemul arterial pulmonar. Această ultimă conexiune se poate realiza intracardiac, printr-un tunel lateral în AD, între orificiul VCI şi artera pulmonară dreaptă, sau extracardiac, prin utilizarea unui conduct sintetic. Criteriile de eligibilitate pentru procedura Fontan sunt: RVP şi presiunea în AP scăzute (presiunea medie AP <15 mmHg), funcţia sistolică a ventriculului funcţional normală, artera pulmonară de dimensiuni adecvate, absenţa unor regurgitări atrioventriculare semnificative, ritm sinusal[10].

Printre complicaţiile imediate ale procedurii se numără: sindromul de debit cardiac scăzut, insuficienţă cardiacă, efuziune pleurală persistentă datorată creşterii bruşte a presiunii venoase sistemice. Mortalitatea operatorie este mai mică de 3%[10]. Pe termen lung, supravieţuirea la 10 ani se apropie de 90%[7].

Printre complicaţiile tardive se numără: disfuncţia hepatică cronică şi ascita (datorate presiunii venoase sistemice crescute cronic), aritmiile supraventriculare (la 20%), moartea subită (la 9%)[9], obstrucţia căilor venoase pulmonare, fisurarea tunelului intraatrial, dezvoltarea de fistule arteriovenoase pulmonare, enteropatia cu pierdere de proteine (EPP) (datorată creşterii presiunii venoase sistemice şi formării consecutive de limfangiectazii), evenimente tromboembolice. În cazul pacienţilor cu EPP, prognosticul este prost, 50% din pacienţi decedând în următorii 5 ani[7], [10].

La *examenul obiectiv* se remarcă, în mod obişnuit, vene jugulare turgescente, hepatomegalie. Pe *electrocardiogramă* se poate observa ritm sinusal sau tahiaritmie atrială. *Radiografia cardio-pulmonară* poate arăta efuziune pleurală. *Ecocardiografia* are un rol important în evaluarea morfologică şi a funcţiei ventriculare, însă evidenţierea conductului/tunelului intraatrial este dificilă. Pentru aceasta, *RMN cardiac* are indicaţie clasa I[14]. *Cateterismul cardiac* este recomandat pentru orice semn de deteriorare a capacităţii de efort, aritmie nou apărută,

cianoză sau hemoptizie[7]. *Tratamentul chirurgical* - în caz de deteriorare poate fi necesar transplantul cardiac.

CONDUCTELE VD-AP

Conductele VD-AP sunt folosite pentru a restabili continuitatea între VD şi artera pulmonară în BCC complexe, atunci când nu se poate efectua plastia TEVD. În grupul BCC complexe cu această particularitate de tratament sunt incluse: trunchiul arterial comun, tetralogia Fallot cu atrezie de AP, anumite forme de ventricul drept cu dublă cale de ieşire, transpoziţia de vase mari cu stenoză pulmonară şi DSV, intervenţia Ross (valva pulmonară mutată în poziţie aortică) etc. Conductele utilizate pot fi nonvalvulate (din pericard sau din material sintetic) sau valvulate fără stent (homografturi, conduct din venă jugulară bovină-Contegra) sau cu stent (conduct Hancock, valve bioprostetice). Stenoza/ obstrucţia acestora se poate datora mai multor factori: stenoza relativă de conduct (dimensiunea conductului devine insuficientă odată cu creşterea copilului), kinking, compresiune externă, degenerarea valvei biologice din interiorul conductului, proliferare intimată şi calcificări în interiorul conductului.

Tablou clinic. Simptomatologia include semne de insuficienţă cardiacă dreaptă, dispnee de efort, iar la examenul obiectiv se remarcă suflu sistolic ± tril la baza cordului. *Ecocardiografia* evaluează dimensiunea şi funcţia ambilor ventriculi, decelează semne indirecte ale stenozei de conduct semnificative: hipertrofia VD, disfuncţia sistolică şi diastolică a VD, regurgitarea tricuspidiană (pe baza căreia se estimează presiunea sistolică în VD). Conductul poate fi greu de evidenţiat la adult, iar gradientul măsurat ecografic prin conduct poate să fie supraestimat. RMN-ul are indicaţie (clasa I) pentru evaluarea anatomiei întregului conduct, a locului stenozei, a prezenţei eventualelor anevrisme[14]. Cateterismul cardiac pentru evaluare hemodinamică este întotdeauna indicat înainte de intervenţie[7].

Tratamentul este indicat atât pacienţilor simptomatici cu presiunea sistolică în VD >60 mmHg (Vmax RT >3,5 m/s) şi/sau regurgitare pulmonară moderată/severă - clasa I, cât şi pacienţilor asimptomatici cu stenoză severă a TEVD şi/sau regurgitare pulmonară severă, dacă asociază minim una din următoarele: scăderea capacităţii de efort, dilatare progresivă a VD, disfuncţie sistolică progresivă a VD, RT progresivă, presiune sistolică VD >80 mmHg, aritmii atriale/ventriculare susţinute - clasa IIa[7].

Tratamentul poate fi chirurgical sau intervenţional. Tratamentul chirurgical (înlocuirea conductului) se preferă dacă există alte leziuni asociate cu indicaţie chirurgicală. Tratamentul intervenţional constă în: dilatarea cu balon ± implantare de stent la nivelul stenozei sau implantare transcateter de valvă pulmonară.

Implantarea transcateter a valvei pulmonare este o tehnică relativ nouă, care a evoluat foarte mult de la descrierea iniţială. Există mai multe tipuri de valve care pot fi implantate (Melody, Edwards Sapiens, Venus p-Valve). Indicaţia este adresată atât pacienţilor cu stenoză la nivelul tractului de ieşire al VD, cât şi celor cu regurgitaţie pulmonară semnificativă. Pacienţii simptomatici, cu presiunea din VD >65% presiunea sistemică sau pacienţii asimptomatici, dar la care presiunea din VD este >75% presiunea sistemică au indicaţie de implantare percutană (transcateter) a valvei pulmonare. În ceea ce priveşte regurgitaţia pulmonară, indicaţia de implantare este rezervată regurgitaţiilor pulmonare severe care asociază unul din următoarele criterii: (1) dilatare severă VD; (2) disfuncţie severă VD; (3) pacient simptomatic; (4) test cardiopulmonar suboptimal (<65% din valoarea prezisă)25. Printre con-traindicaţiile procedurii se numără: ocluzia unei vene centrale, infecţie activă, morfologie necorespunzătoare (diametru <16 mm) sau anatomie coronariană nefavorabilă (susceptibilă la compresiune externă). Rezultatele pe termen lung sunt bune; după 5 ani de la procedură,

aproximativ 92% din pacienţi nu necesită reintervenţie[2,3].

SINDROMUL EISENMENGER

Sindromul Eisenmenger este un complex de modificări cardiace şi vasculare pulmonare datorat iniţial existenţei unui şunt stânga-dreapta semnificativ hemodinamic, cu durată prelungită şi/sau la presiuni pulmonare crescute. Acesta se manifestă prin semne şi simptome datorate inversării şuntului şi apariţia hipertensiunii pulmonare ireversibile.

Hemodinamic, este caracterizat de o creştere a rezistenţei vasculare pulmonare la >12 unităţi Wood sau un raport rezistenţă vasculară pulmonară/rezistenţă vasculară sistemică >1[2,4]. Supravieţuirea pacienţilor cu sindrom Eisenmenger este redusă, deşi pare a fi mai bună decât a pacienţilor cu HTP severă de altă cauză[7].

Prevalenţa sindromului Eisenmenger variază între 3-12%[7, 2,4].

Riscul de a dezvolta sindrom Eisenmenger depinde de dimensiunile şi localizarea şuntului. Prezenţa unui şunt nerestrictiv determină transmiterea unui flux sangvin crescut la presiuni sistemice în patul vascular pulmonar, producându-se un stres circumferenţial şi stres intimai al vaselor pulmonare. Secundar, are loc o producţie crescută de factori de creştere endoteliali, a endotelinei şi tromboxanului, rezultând proliferare şi disfuncţie endotelială, hipertrofia mediei, activare plachetară şi leziuni ocluzive pulmonare. Leziunile iniţiale pot fi reversibile, însă, pe măsură ce boala evoluează, apar leziuni plexiforme ireversibile. Cât timp RVP se menţine sub RVS, şuntul este stânga-dreapta. Pe măsura progresiei leziunilor structurale vasculare, RVP creşte, iar când depăşeşte RVS, şuntul se inversează (dreapta-stânga) şi apare cianoza. Apariţia sindromului Eisenmenger este variabilă din punct de vedere al precocităţii. Există BCC în care HTP ireversibilă apare rapid, înaintea vârstei de 6 luni (O-transpoziţia marilor vase, trunchiul arterial comun, fereastră aorticopulmonară largă), înaintea vârstei de 1-2 ani (CAVC forma completă, DSV mari, PCA mari sau asocieri de defecte mari, însoţite de HTP progresivă) sau ceva mai târziu, dar încă din perioada copilăriei (orice şunt stânga-dreapta fără protecţie pulmonară de tipul stenozei pulmonare).

Tabloul clinic al sindromului Eisenmenger include cianoză, degete hipocratice, dispnee de efort, hemoptizii, insuficienţă cardiacă dreaptă, episoade sincopale, aritmii cardiace. Pacienţii au risc crescut atât de tromboză, cât şi de hemoragii[7].

Electrocardiografic se evidenţiază deviaţie axială dreaptă, semne de hipertrofie atrială şi ventriculară dreaptă. *Radiologic cardiopulmonar,* silueta cardiacă scade ca dimensiuni, sunt evidente hipertrofia atrială şi ventriculară dreaptă, dilatarea AP cu hipovascularizaţie pulmonară. Ecocardiografic, se evaluează gradul HTP şi modificările structurale secundare HTP: VD dilatat şi hipertrofic, mişcarea paradoxală a SIV, RT semnificativă (pe baza căreia se va calcula PSAP). Raportul de debite (QP/Qs), iniţial crescut, va scădea la I: I sau subunitar, iar la nivelul leziunii cardiace, prin examinare Doppler color, se evidenţiază şunt dreapta-stânga. Cateterismul cardiac pune diagnosticul de certitudine, măsurând presiunea în AP, rezistenţa vasculară pulmonară şi reversibilitatea acesteia la administrarea de vasodilatatoare pulmonare.

Tratamentul constă în administrarea unui medicament vasodilatator pulmonar, precum: prostacicline (clasa IIa), antagonişti de receptori de endotelină (clasa I), inhibitori de fosfodiesterază 5 (clasa IIa) la pacienţi cu simptome NYHA III[7]. Nu este indicată utilizarea de blocante de canale de calciu[7]. Tratamentul anticoagulant oral, mai ales la cei cu risc crescut de tromboză (de exemplu, fibrilaţie atrială) şi risc hemoragic mic, trebuie evaluat pentru fiecare situaţie în parte, fiind prezent concomitent şi riscul de sângerare, în contextul hemoragiilor pulmonare. Este contraindicată corec-

ţia chirurgicală a leziunii care a produs sindrom Eisenmenger, opţiunea finală fiind transplantul pulmonar şi repararea leziunii cardiace sau transplantul cord-pulmon.

PRINCIPII DE ÎNGRIJIRE A PACIENŢILOR CU BCC

Efortul fizic. Capacitatea de efort fizic variază în cadrul populaţiei cu BCC, fiind invers proporţională cu complexitatea acestora. Majoritatea pacienţilor pot efectua efort fizic moderat, limitat de simptome. Restricţii mai mari au pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului sistemic, obstrucţia tractului de ejecţie al VS, aritmii semnificative hemodinamic, dilatare de aortă şi hipertensiune pulmonară. Pacienţii ar trebui să fie evaluaţi periodic în ceea ce priveşte capacitatea de efort şi, în funcţie de rezultate, sfătuiţi cu privire la tipul şi nivelul de efort fizic potrivit statusului lor clinic[6].

Sarcina. Majoritatea femeilor cu BCC pot avea o sarcină terminată cu succes, sub atentă supraveghere interdisciplinară. În funcţie de complexitatea bolii cardiace, poate exista un risc mai mare de aritmii, decompensare cardiacă sau embolii paradoxale. Înainte de sarcină, trebuie retrase anumite medicaţii posibil teratogene (de pildă, IECA) şi ajustat tratamentul anticoagulant oral. Pacientele cu clasa funcţională D, cu HTP severă, sindrom Eisenmenger, disfuncţie sistolică severă a ventriculului sistemic, obstrucţie TEVS ar trebui să evite sarcina[6].

Profilaxia endocarditei infecţioase este recomandată a se efectua pacienţilor cu antecedente de endocardită infecţioasă, cu valve prostetice sau material prostetic utilizat la repararea valvulară, după utilizarea de material prostetic pentru corecţia chirurgicală a BCC (timp de 6 luni), celor cu defecte reziduale la locul de implantare a unui material prostetic, cu defecte reziduale, cu şunturi paliative sau conducte prostetice, cu BCC cianogenă fără reparare chirurgicală[6, 7, 8].

Tratamentul medicamentos vizează, în general, anumite complicaţii ale BCC, precum HTA (de exemplu, în coarctaţia de aortă), aritmii, insuficienţă cardiacă, hipertensiune pulmonară şi se subordonează ghidurilor specifice în vigoare.

Prevenţia morţii subite cardiace (MSC). Incidenţa MSC, la adulţii cu BCC, creşte progresiv după a doua decadă de viaţă. Aceasta reprezintă 14-26% din decesele după chirurgie cardiacă pentru BCC9. BCC cu cel mai mare risc de MSC sunt: tetralogia Fallot, transpoziţia de vase mari corectată congenital, leziunile obstructive ale cordului stâng şi cordul univentricular (post-intervenţie Fontan).

TABELUL 10. **Indicaţiile de implantare de defibrilator cardiac la pacienţii cu BCC9**

Clasa I	Clasa IIa	Clasa IIb
1. La pacienţii cu stop cardiac resuscitat - prevenţia secundară a morţii subite. 2. La pacienţii cu tahicardie ventriculară susţinută simptomatică, după evaluare hemodinamică şi electrofiziologică. 3. La adulţii cu BCC, cu FE <35% şi simptome clasa **NYHA** II/III în ciuda tratamentului medicamentos optim.	1. La pacienţii cu episoade sincopale în prezenţa disfuncţiei VS avansate şi/sau a tahicardiei ventriculare susţinute sau fibrilaţiei ventriculare induse la studiul electrofiziologic. 2. La pacienţii cu tetralogie Fallot şi multipli factori de risc pentru moarte subită: durată QRS >180 msec, disfuncţie VS, prezenţa de TV nesusţinute, TV susţinută indusă la stimularea ventriculară programată.	1. La pacienţii cu disfuncţie sistolică avansată a VD sistemic în prezenţa altor factori de risc: TV nesusţinută, clasa NYHA II/Ill, regurgitare severă a valvei atrio-ventriculare sistemice.

BIBLIOGRAFIE

1. C. A. Warnes, R. Liberthson, G K. Danielson, A. Dore, et al.Task Force l: The Changing Profite of Congenital Heart Disease in Adult Life Journal of the American College of Cardiology Volume 37, Issue 5, April 2001, Pages 1170-1175.
2. Andrea A Kelleher Adult congenital heart disease (grown-up congenital heart disease) *Continuing Education in Anaesthesia Critica! Care & Pain,* Volume 12, Issue I, I February 2012, Pages 28-32.
3. DG Webb, FJ Smallhorn, J Therrien, NA Redington Congenital heart disease în Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 3TH edition ed Saunders Elsevier 2007; 1561-1624.
4. H. Dolk; M. Loane; E. Garne; and a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group, Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005 Circulation. 2011; 123:841-849.
5. V. Fesslova, J. Brankovic, F. Lalatta, L. Villa, et al. Recurrence of Congenital Heart Disease im Cases with Familial Risk Screened Prenatally by Echocardiography Hindawi Publishing Corporation Journal of Pregnancy Volume 2011, Article ID 368067,9 pages doi:10.1155/2011/368067.
6. K. K. Stout, C. J. Daniels, J. A. Aboulhosn et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease, Journal of the American College of Cardiology.
7. The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC): ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (2010) European Heart Journal (2010) 31, 2915-2957.
8. G l-labib, P. Lancellotti, M. J Antunes et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of lnfective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) *European Heart Journal,* Volume 36, Issue 44, 21 November 2015, Pages 3075-3128.
9. S.G Priori, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Mazzanti et al; 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) European Heart Journal, Volume 36, Issue 41, I November 2015, Pages 2793-2867.
10. Myung K. Park- Park's Pediatric Cardiology for Practitioners 6Th edition ed Saunders Elsevier 2014.
11. R. J. Sommer, Z. M. Hijazi, J. F. Rhodes Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult Part I: Shunt Lesions Circulation. 2008; 117:1090-1099.
12. S. Ghosh, S Chatterjee, E Black, and R K Firmin Surgical closure of atrial septal defects in adults: effect of age at operation on outcome Heart. 2002 Nov; 88(5): 485-487.
13. G Doros ECG în practica pediatrică, Ed Mirton 2017.
14. Ph. J. Kilner, T. Geva, H. Kaemmerer, P. T. Trindade, J. Schwitter, and G D. Webb Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology Eur. Heart Journal (2010) 31, 794-805.
15. G Webb, M.A. Gatzoulis Atrial Septal Defects in the Adult Recent Progress and Overview Circulation. 2006; 114: 1645 -1653.
16. Endovascular closure of atrial septal defect lnterventional procedures guidance nice.org.uk/guidance/ipg96.
17. Transcatheter endovascular closure of perimembranous ventricular septal defect nice.org.uk/guidance/ipg336.
18. D. J. Schneider, J. W. Moore Patent Ductus Arteriosus Circulation. 2006; 114: 1873-1882.
19. Timothy F. Feltes, Emile Bacha, Robert H. Beekman et al Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation May201 l.
20. J. W.Nance, Richard E.Ringel, Elliot K.Fishman Coarctation of the aorta in adolescents and adults: A review of clinica! features and CT imaging Journal of Cardiovascular Com-

puted Tomography Volume 10, Issue 1, January-February 2016, Pages 1-12.
21. Q. Luu, P. Choudhary, D. Jackson, C. Canniffe, M. McGuire, R. Chard, D. S. Celermajer Ebstein's Anomaly in Those Surviving to Adult Life - A Single Centre Experience Heart, Lung and Circulation (2015) 24, 996-1001 1443-9506/04/.
22. C. H. Attenhofer Jost, H. M. Connolly, A. Dearani, W. D. Edwards, G K. Danielson Ebstein's Anomaly Circulation. 2007; 115:277-285.
23. E. K. Biernacka, W. Ruzyllo, M. Demkow Percutaneous pulmonary valve implantation - state of the art and Polish experience Adv Interv Cardio! 2017; 13, 1 (47): 3-9.
24. H. Kaemmerer, S. Mebus, I. Schulze-Neick; The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update After Dana Point Part I: Epidemiology, Clinica! Aspects and Diagnostic Options; Current Cardiology Reviews, 201 Q, 6, 343-355.
25. P Lurz, R Gaudin, AM Taylor, P Bonhoeffer. Percutaneous pulmonary valve implantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann 2009;12:112-117.

CAPITOLUL

15

Endocardita infecţioasă

Epidemiologie 321
Condiţii predispozante 321
Fiziopatologie 322
Date microbiologice..... 323
Diagnostic 324
Complicaţii 330
Prognostic 332
Tratament 332
Bibliografie..... 340

Endocardita infecţioasă (EI) este definită ca o infecţie localizată la nivelul endocardului mural sau valvular, la nivelul valvelor protetice sau a dispozitivelor intracardiace [1]. Infecţia localizată la nivelul endoteliului arterial (ex: în coarctaţia de aortă, canalul arterial permeabil, şunturile arterio-venoase) se numeşte endarterită infecţioasă[2].

Endocardita infecţioasă se caracterizează prin morbiditate şi mortalitate crescute, în ciuda progreselor făcute în ultimii ani din perspectivă diagnostică şi terapeutică. Dificultăţile în managementul EI se datorează în mare măsură diagnosticului adesea tardiv şi unui parcurs terapeutic grevat de riscuri si complicaţii pe fondul particularităţilor fiecărui pacient şi a comorbidităţilor asociate[2].

EPIDEMIOLOGIE

Incidenta anuală a EI este de 3-10/100.000 de persoan [1]. Epidemiologia EI din ţările în curs de dezvoltare diferă de cea a EI din ţările cu un nivel de trai ridicat[3] Astfel, în ţările în curs de dezvoltare, pacienţii cu EI sunt adesea tineri, cu afectare valvulară reumatismală, simptomatologia este frecvent subacută sau cronică iar infecţia este cauzată de regulă de streptococi orali sensibili la penicilină, dobânditi în comunitate[4]. În ţările dezvoltate pe de altă 'parte, EI apare în special la pacienţi vârstnici, cu afectare valvulară degenerativă, cu expunere anterioară la proceduri medicale, care se prezintă cu simptomatologie acută, germenele incriminat fiind adesea stafilococul auriu, infecţie ce evoluează cu un prognostic defavorabil[4].

CONDIŢII PREDISPOZANTE

Expunerea la proceduri medicale şi progresul medical tehnologic sunt factori care au influenţat major epidemiologia EI în ultimii ani. Folosirea cateterelor venoase centrale, hemodializa, prezenţa protezelor valvulare sau a dispozitivelor intracardiace (stimulatoare, dispozitive de resincronizare, cardiodefibrilatoare) reprezintă condiţii predispozante pentru EI nosocomială sau comunitară, germenele implicat cel

mai frecvent fiind Stafilococul auriu meticilino-rezistent [1].

Utilizatorii de droguri cu administrare intravenoasă reprezintă o altă categorie cu risc crescut de a dezvolta endocardită, cel mai adesea cu stafilococ auriu. Aceşti pacienţi sunt frecvent bărbaţi tineri, fără alte comorbidităţi, care prezintă afectarea valvei tricuspide însoţită de complicaţii de tipul emboliilor pulmonare septice, empiemului sau abceselor pulmonare, patologii al căror tablou clinic constituie frecvent motivul prezentării în serviciile medicale.

Creşterea supravieţuirii copiilor cu boli cardiace congenitale a dus la creşterea incidenţei El la această categorie de pacienţi la vârstă adultă. Riscul asociat este mai mare în cazul pacienţilor cu cardiopatii congenitale cianogene sau la care, pentru repararea unui defect congenital, s-a folosit un material protetic. Postprocedural, riscul este considerat crescut în primele 6 luni sau pentru toată viaţa dacă există şunturi sau regurgitări valvulare reziduale[5].

Clasificarea istorică a EI în forme acute şi subacute, în funcţie de intervalul de timp scurs între debutul simptomelor şi diagnostic, nu mai este de actualitate. În prezent, se consideră că informaţiile cele mai relevante prin prisma demersului diagnostic şi a alegerii tratamentului antibiotic sunt reprezentate de *localizarea* endocarditei (pe valve native sau pe proteze valvulare) şi de *sursa infecţiei* (comunitară sau asociată cu serviciile de asistenţă medicală). Identificarea agentului etiologic şi a prezenţei sau absenţei complicaţiilor completează şi rafinează diagnosticul.

FIZIOPATOLOGIE

În patogeneza endocarditei, un factor important îl reprezintă existenţa unui context predispozant (ex:valvulopatii, anomalii cardiace congenitale, corpuri străine intracardiace). Acestea produc turbulenţe ale fluxului sangvin, cu lezare endotelială, expunerea matricei extracelulare, inflamaţie locală şi *aderenţa* la acest nivel de plachete şi fibrină care alcătuiesc o vegetaţie sterilă. Această leziune poartă denumirea de endocardită trombotică nonbacteriană. Vârsta înaintată, neoplaziile, coagularea intravasculară diseminată, statusul uremic, valvulopatiile, prezenţa cateterelor, lupusul sunt factori predispozanţi ai endocarditei trombotice nonbacteriene[6], 7.

În prezenţa unei bacteriemii tranzitorii, are loc colonizarea bacteriană a vegetaţiei sterile, cu apariţia vegetaţiei infectate si trecerea de la endocardita nonbacteriană la endocardita infecţioasă[6]. Secundar aderării la suprafaţa vegetaţiei, microorganismele declanşează cicluri succesive de aderare şi activare monocitară prin producere locală de factori de creştere şi citokine, atragerea de plachete şi depunere de fibrină, cu generarea unui biofilm ce contribuie la persistenţa bacteriană şi la rezistenţa la antibiotice[1]. În plus, peste 90% din microorganismele de la nivelul vegetaţiilor sunt metabolic inactive datorită concentraţiei locale mici de substanţe nutritive şi, astfel, mai puţin susceptibile la antibioticele ce inhibă sinteza peretelui bacterian[2].

Vegetaţiile se formează de obicei pe versantul cu presiune joasă: pe versantul atrial în prezenţa regurgitărilor atrioventriculare (ex: mitrală, tricuspidană) sau pe versantul ventricular în cazul regurgitării valvelor semilunare (ex: aortică, pulmonară). În cazul defectelor septale ventriculare, vegetaţiile apar în zona de presiune joasă, care în general este reprezentată de ventriculul drept[2].

Incidenţa relativ scăzută a EI comparativ cu incidenţa crescută a bacteriemiilor tranzitorii provocate inclusiv de activităţi cotidiene (ex: periaj dentar, masticaţie) sugerează că un endoteliu intact este de cele mai multe ori rezistent la infecţie, fapt ce poate fi atribuit în special unui sistem imun eficient [1, 7].

În afara bacteriemiei tranzitorii, este nevoie de un *inocul* suficient de bacterii care să

determine infecţia, precum şi de o anumită *agresivitate* a agentului patogen[6].

Endocardita poate să apară însă şi în absenţa unei leziuni endoteliale preexistente. Inflamaţia locală survenită în diferite circumstanţe antrenează exprimarea de proteine transmembranare din familia integrinelor ce leagă fibronectina circulantă de suprafaţa endotelială. Stafilococul auriu şi alţi câţiva patogeni conţin la nivel membranar proteine ce leagă fibronectina[6].

Pentru stafilococul auriu, recunoscut pentru distrucţia tisulară extrem de agresivă, au fost identificate mai multe mecanisme patogenice. Procesul de adeziune este un pas esenţial în dezvoltarea infecţiei. După adeziune, stafilococii proliferează, formând un biofilm, care reprezintă un agregat bacterian cu o matrice bogată in polizaharide şi proteine sintetizate atât de microorganism, cât şi de gazdă. Formarea biofilmului, caracteristică stafilococilor coagulazo-negativi, este un mecanism implicat mai ales în endocardita pe materiale străine organismului. Are rolul de a asigura o aderenţă strânsă la substrat, nutriţie şi rezistenţă în faţa sistemului imun al gazdei şi a tratamentului antibiotic[8].

După aderenţa şi invadarea celulelor gazdă, bacteriile se pot adapta la condiţiile locale prin modificarea fenotipului, cu apariţia unor variante de colonii mici, cu metabolism scăzut şi creştere lentă pe mediile de cultură. Aceste variante fenotipice se asociază frecvent cu infecţiile cronice şi cele refractare la tratament. Astfel, s-a demonstrat că stafilococul auriu formează intracelular variante de colonii mici, care îl protejează de sistemul imun şi de tratamentul antibiotic, iar la părăsirea mediului intracelular poate reveni la forma agresivă generând un nou episod de infecţie acută9.

Endocardita infecţioasă stimulează atât imunitatea celulară, cât şi pe cea umorală, determinând hipergammaglobulinemie, splenomegalie, prezenţa macrofagelor în circulaţie şi producerea factorului reumatoid. Se asociază cu prezenţa anticorpilor circulanţi şi a complexelor imune circulante. Depozitele de complexe imune şi complement determină manifestările sistemice din endocardită, ca apariţia de noduli Osler şi glomerulonefrită.

DATE MICROBIOLOGICE

Deşi orice microorganism poate cauza EI, microorganismele implicate în patogeneza EI la adult sunt reprezentate în proporţie de 80-90% de streptococi, stafilococi şi specii de enterococi [1]. Alte microorganisme implicate sunt bacteriile din grupul HACEK, bacilii Gram negativi non-HACEK, fungii.

Dintre speciile de stafilococi coagulazo-pozitivi, stafilococul auriu este microorganismul izolat în până la 30% din cazurile de EI raportate in ţările dezvoltate. Dincolo de grupurile tradiţionale de risc reprezentate de pacienţii cu hemodializă şi utilizatorii de droguri intravenoase, stafilococul auriu poate afecta valvele native şi valvele protetice. Acest agent patogen are o tendinţă cunoscută de a dobândi rezistenţă la antibiotice şi tulpinile rezistente la meticilină sunt prezente azi la nivel mondial 1.

Speciile de stafilococi coagulazo-negativi *(Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus lugdunensis şi Staphylococcus capita)* sunt specii cutanate ubicuitare. Sunt frecvent implicate în colonizarea liniilor venoase şi a dispozitivelor intracardiace şi sunt cel mai frecvent incriminate în endocardita protetică precoce [1]. Formarea biofilmului protector, rezistenţa la antibiotice, rata mare de formare a abceselor şi evoluţia rapid defavorabilă sunt principalele caracteristici ale acestor germeni comensali.

Streptococii viridans sunt microorganismele cel mai frecvent incriminate în cazurile de EI raportate în ţările în curs de dezvoltare [1]. Acest grup include *Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Streptococcus anginosus, Streptococcus mitis şi Streptococcus sanguinis,* micro-

organsime comensale la nivelul oro-faringelui, tractului gastrointestinal şi urogenital.

Streptococii de grup D (de ex. *Streptococcus gallolyticus, Streptococcus bovis)* sunt germeni comensali ai tractului gastrointestinal, de aceea bacteriemia cu aceşti germeni poate indica o poartă de intrare la nivelul unei leziuni maligne sau premaligne la nivelul colonului.

Enterococii sunt incriminaţi în 10% din cazurile de EJ[1]. Speciile cel mai frecvent izolate aparţin grupului *Enterococcus faecalis,* provocând atât endocardita pe valvă nativă, cât şi pe proteze valvulare, în special la pacienţii vârstnici sau la bolnavii cronici. *Enterococcus faecium* are o rezistenţă crescută la vancomicină, aminoglicozide şi ampicilină[1].

Restul microorganismelor care pot provoca EI poate fi un amestec de bacterii fastidioase, zoonotice şi ciuperci. Grupul HACEK *(Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella corrodens, Kingella)* e format din organisme cu creştere lentă, care colonizează orofaringele, responsabile de aproximativ 3% din cazurile de EI[1]. Endocardita zoonotică este cauzată de *Coxiella burnetii şi Bruce/la* (de la vite), *Bartonella henselae* (de la pisici) şi *Chlamydia psittaci* (de la papagali, porumbei).

Alte microorganisme implicate rar includ bacteriile Gram-negative (de ex. *Acinetobacter spp, Pseudomonas aeruginosa)* şi *Legionella spp, Mycoplasma spp şi Tropheryma whippelii.* Endocardita fungică, de obicei cu *Candida* sau *Aspergillus,* este rară, dar adesea fatală, şi apare în special la pacienţii imunodeprimaţi sau după o intervenţie cardiacă, mai ales pe valve protetice[1]•

DIAGNOSTIC

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic polimorf al EI explică dificultăţile diagnostice şi riscul de întârziere în iniţierea terapiei optime. Factorii. care contribuie la prezentarea polimorfă sunt multipli: virulenţa tulpinii responsabile, persistenţa bacteriemiei, extensia locală tisulară a infecţiei, consecinţele hemodinamice, emboliile septice, prezenţa complexelor imune circulante şi a factorilor patogenici sistemici[3, 4].

Febra (de obicei peste 38 grade) este simptomul cel mai frecvent (poate afecta până la 90% dintre pacienţi) şi se asociază adesea cu frison, scăderea apetitului alimentar şi scădere în greutate[5]. Febra poate să lipsească la vârstnici, persoanele imunodeprimate, pacienţii cu antibioterapie anterioară sau pacienţii cu infecţii ale dispozitivelor intracardiace implantabile[10]. De obicei, febra se remite după 5-7 zile de tratament antibiotic eficient. Persistenţa febrei poate indica progresia infecţiei cu extensie perivalvulară, embolii septice, infecţie de cateter sau device, antibioterapie inadecvată sau microorganism rezistent, sau poate chiar reacţie adversă la tratamentul antibiotic[3, 4].

Alte simptome nespecifice ce pot fi întâlnite în EI, ca *cefaleea, tusea, mialgiile, artralgiile, transpiraţiile profuze, durerile abdominale, greaţa,* pot induce în eroare clinicianul, îndreptându-l spre căutarea unui alt diagnostic.

Dispneea este un simptom important pentru că de cele mai multe ori indică o leziune valvulară cu semnificaţie hemodinamică (ex: regurgitare valvulară de cord stâng). Recunoaşterea precoce a simptomelor de insuficienţă cardiacă este importantă pentru că are cel mai mare impact prognostic, reprezintă cea mai frecventă indicaţie de intervenţie chirurgicală şi reprezintă un predictor important al evoluţiei postoperatorii[4].

Durerea anginoasă poate să apară în cazul emboliei cu fragmente de vegetaţie la nivelul circulaţiei coronariene. Mai frecvent însă, apare durerea toracică de tip pleuritic care se întâlneşte în caz de embolie septică pulmonară cu infarct pulmonar ce poate complica endocardita valvei tricuspide[4].

Un *suflu cardiac* nou apărut (85% din pacienţi) sau agravarea unui suflu preexsistent,

galopul S3 şi ralurile pulmonare se întalnesc în special la pacienţii cu EI complicată cu insuficienţă cardiacă. Suflul cardiac este întâlnit la mai puţin de jumătate din pacienţii cu EI pe dispozitiv intracardiac şi rarisim la pacienţii cu EI de cord drept. Insuficienţa cardiacă fulminantă, edemul pulmonar acut şi şocul cardiogen se asociază mai frecvent cu regurgitare aortică severă acută decât cu regurgitarea mitrală severă acută în context de endocardită. Regurgitarea tricuspidiană severă, chiar şi acută, este mai bine tolerată hemodinamic[4].

Până la 25% dintre pacienţii cu EI prezintă *complicaţii embolice* la momentul diagnosticului5. Cea mai frecventă localizare a evenimentelor embolice este la nivel cerebral[3]. Mortalitatea este mai mare la pacienţii cu complicaţii neurologice, iar cea mai frecventă com-plicaţie este accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragic. Alte *manifestări neurologice* cuprind: anevrismele micotice (microembolii septice la nivelul vasa vasorum din pe-retele arterial ce produc anevrisme septice de mlcl' dimensiuni, localizate mai frecvent în zonele de bifurcaţie, cu potenţial de ruptură sau de fisurare, semne de iritaţie cerebrală sau cefalee), meningita, abcesele cerebrale sau spinale, encefalopatia, mononeuropatia şi convulsiile[3], 1l.

Splina este a doua localizare ca frecvenţă a emboliilor septice (infarcte, abcese splenice). Abcesele splenice se pot exprima clinic prin febră persistentă, durere sau discomfort abdominal, semne de iritaţie diafragmatică (durere pleuritică, durere la nivelul umărului stâng) sau pot fi descoperite incidental prin tomografie computerizată sau alte metode imagistice. Splenomegalia se asociază mai degrabă cu endocardita subacută şi se menţionează la aproximativ 10% dintre pacienţi12_

Semnele clasice *periferice* sunt raportate în special în formele subacute de EI din ţările în curs de dezvoltare, ca urmare a diagnosticării tardive a bolii5. Unul din mecanismele de apariţie ale semnelor periferice este cel embolic. *Peteşiile* - localizate la nivelul mucoasei orale, conjunctivale şi la nivelul tegumentelor extremităţilor - sunt cel mai des întâlnite. *Leziunile Janeway* - macule eritematoase sau hemoragice cu localizare palmară sau plantară, sunt semne de embolii septice periferice asociate cel mai adesea infecţiei cu Stafilococ auriu. *Hemoragiile subunghiale* în aşchie sunt leziuni liniare localizate la nivelul patului unghial.

Alt mecanism de apariţie al acestor afectări sistemice este cel imunologic, prin depunere de complexe imune şi vasculită focală. Din această categorie fac parte *nodulii Osler,* noduli subcutanaţi dureroşi, cu localizare predilectă la nivelul pulpei degetelor, eminenţei tenare sau hipotenare şi *petele Roth* ce reprezintă hemoragii retiniene. Aceste manifestări se pot observa şi în alte afecţiuni ca lupusul eritematos sistemic, leucemie sau endocardita nonbacteriană[4]. O altă afectare cu mecanism imunologic este *glomerulonefrita,* care se manifestă cel mai frecvent prin injurie renală acută şi hematurie, în cazuri rare cu sindrom nefritic acut tipic l[3].

TESTELE DE LABORATOR

În EI sunt evaluaţi mai mulţi biomarkeri, însă având în vedere valoarea predictivă pozitivă scăzută pentru sepsis şi lipsa de specificitate pentru endocardită, aceştia nu mai reprezintă criterii majore de diagnostic şi sunt folosiţi doar în stratificarea riscului[5].

Hemoleucograma este adesea modificată în endocardită. Cel mai frecvent apare leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare, mai rar leucopenie, prezentă mai ales în endocardita subacută şi asociată de obicei cu splenomegalia[4]. Alte modificări relativ frecvent întâlnite sunt anemia normocromă normocitară, de severitate variabilă, cu hiposideremie şi capacitate totală de legare a fierului scăzută şi trombocitopenia[4]. *Viteza de sedimentare a hematiilor* (VSH) crescută, *nivelele serice ale proteinei* C reactive şi *procalcitoninei crescute* pot

fi prezente, însă absenţa acestora nu exclude diagnosticul de endocardită.

Creşterea *creatininei serice* se poate datora hipoperfuziei renale din cadrul sepsisului sau insuficienţei cardiace, infarctelor embolice renale, glomerulonefritei sau toxicităţii terapiei antibiotice sau a substanţei de contrast folosite în cadrul diverselor investigaţii. Disfuncţia renală apărută în primele 8 zile de la internare reprezintă un predictor independent de mortalitate precoce la pacienţii cu EI[4].

Sumarul de urină est frecvent anormal, cu hematurie şi proteinurie[3].

Biomarkerii cardiaci sunt adesea crescuţi în EI. Creşterea *troponinelor* se poate datora stresului miocardic crescut în context de insuficienţă cardiacă, injuriei miocardice prin abces miocardic sau infarctului embolie sau în context de septicemie. S-a demonstrat că o creştere semnificativă a peptidelor natriuretice (BNP >400 pg/ml, NTproBNP >1500 pg/ml) reprezintă un predictor independent de morbimortalitate precoce la pacienţii cu EI4, 14, 15.

Hemoculturile pozitive rămân piatra de temelie a diagnosticului de EI, oferind posibilitatea identificării germenilor implicaţi şi a testării sensibilităţii lor la antibiotice. Se recomandă recoltarea din sânge venos a cel puţin trei seturi de hemoculturi, luate la intervale de 30 de minute. Fiecare set va include două flacoane: un flacon pentru incubare în mediu aerob şi unul pentru incubare în mediu anaerob (10 ml de sânge/flacon). Se recomandă ca recoltarea să fie făcută de preferat dintr-o venă periferică (recoltarea dintr-un cateter venos central comportă risc de contaminare), folosindu-se o tehnică sterilă. Recoltarea se va face fără întârziere, indiferent de prezenţa sau absenţa febrei, înaintea începerii tratamentului antibiotic sau după întreruperea acestuia timp de cel puţin 3-7 zile[3], 5.

Teoretic, toate hemoculturile trebuie să se pozitiveze pentru un anumit germene, astfel că o singură hemocultură pozitivă nu poate pune diagnosticul de *ms.*

După identificarea unui microorganism, hemoculturile trebuie repetate la interval de 48-72 de ore pentru a verifica eficienţa tratamentului5.

Hemoculturile pot fi negative în până la 31 % din cazurile de endocardită, ceea ce pune adesea probleme diagnostice şi terapeutice. Endocardita infecţioasă cu hemoculturi negative poate fi consecinţa utilizării de antibiotice anterior recoltării hemoculturilor sau infecţiei cu fungi sau bacterii cu creştere intracelulară, ce necesită izolarea pe medii speciale de cultură sau metode alternative de diagnostic: testare serologică, metode de imunohistologie sau reacţie de polimerizare în lanţ (PCR). În conformitate cu epidemiologia locală ar trebui propusă testarea serologică de rutină pentru Coxiella burneti i, Bartonella spp, Aspergillus spp, Mycoplasma pneumoniae, Brucella spp şi Legionella pneumophila, urmată de efectuarea PCR pentru Tropherima whipplei, Bartonella spp şi fungi (Candida spp, Aspergillus spp)[5].

Când toate testările microbiologice sunt negative, trebuie avut în vedere diagnosticul de endocardită noninfecţioasă. În această situaţie se vor doza anticorpii antinucleari, anticorpii anticardiolipinici şi anticorpii antibeta2-glicoproteinal specifici sindromului antifosfolipidic. Dacă pacientul este purtător al unei proteze biologice şi sunt prezenţi markeri de reacţie alergică, ar trebui, de asemenea, dozaţi anticorpii împotriva antigenelor porcine[5].

Izolarea germenului patogen din ţesutul valvular rezecat sau fragmentele embolice extrase chirurgical rămâne standardul de aur pentru diagnosticul de EI[5].

Electrocardiograma în 12 derivaţii poate diagnostica tulburări de conducere nou apărute (ex: blocuri atrioventriculare sau de ramură), care sugerează extensia perivalvulară sau intramiocardică a infecţiei. Modificări ischemice nou apărute pot indica embolizarea arterelor coronare cu fragmente de vegetaţie.

METODELE IMAGISTICE

Imagistica joacă un rol important în diagnosticul şi managementul EI. Ecografia

cardiacă deţine un loc central în algoritmul diagnostic, fiind o metodă neinvazivă şi larg disponibilă, însă dezvoltarea celorlalte tehnici imagistice a dus la includerea acestora în lista investigaţiilor de avut în vedere pentru diagnosticul pozitiv de endocardită.

Examinarea ecocardiografică transtoracică (ETT) trebuie efectuată de îndată ce se ridică suspiciunea de endocardită ca investigaţie imagistică de primă intenţie.

Efectuarea ecografiei transesofagiene (ETE) este recomandată de Ghidul pentru Managementul Endocarditei Infecţioase elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 în următoarele situaţii:

- când există suspiciune clinică de EI şi ETT este negativă sau non-diagnostică (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B);
- când există suspiciune clinică de EI la pacient cu proteză valvulară sau dispozitiv intracardiac implantabil (indicaţie de clasa I, nivel de evidenţă B);
- când ETT este pozitivă, în vederea depistării complicaţiilor locale - cu excepţia EI de cord drept pe valvă nativă când calitatea ETT este bună (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă C)[5].

Ghidul subliniază că la pacienţii cu bacteriemie cu Stafilococ auriu se recomandă evaluarea ecografică, având în vedere frecvenţa EI la aceşti pacienţi, virulenţa microorganismului şi severitatea infecţiei odată localizată la nivel cardiac[5].

Criteriile ecocardiografice majore pentru diagnosticarea EI sunt *vegetaţiile, abcesul* sau *pseudoanevrismul* şi *dehiscenţa de proteză nou apărută.*

Vegetaţiile se regăsesc de obicei pe versantul cu presiune joasă al valvei, însă se pot localiza pe orice structură aparţinând aparatului valvular şi subvalvular, la nivelul endocardului mural sau aortei ascendente. Aspectul tipic al vegetaţiilor este de mase adesea lobulate, cu mobilitate proprie (independentă de cea a valvei) şi ecogenitate variabilă (în stadii precoce, cu ecogenitate de ţesut miocardic), ataşate valvelor. Când sunt de mari dimensiuni şi hipermobile, comportă un risc embolie crescut şi în măsură mai mică risc de obstrucţie valvulară sau protetică[16]. Diagnosticul diferenţial al vegetaţiilor trebuie făcut cu: trombi, excrescenţe Lambl, prolaps de cuspe, ruptură de cordaje, fibroelastom, modificări degenerative sau mixomatoase ale valvelor, endocardita Libman-Sacks, leziuni reumatismale, vegetaţii marantice, şi chiar artefacte (reverberaţii) generate de structuri intracardiace calcificate[4, 5]. Sensibilitatea detectării vegetaţiilor prin ETT este de 70% şi mai redusă în cazul protezelor şi a dispozitivelor intracardiace. Prin ETE, sensibilitatea detectării vegetaţiilor este semnificativ mai mare (>90%). Specificitatea diagnostică este >90% atât pentru ETT cât şi pentru ETE[5].

Abcesul se prezintă ecografic ca o zonă perivalvulară îngroşată, inomogenă, ecodensă sau transsonică, fără flux la examinarea Doppler color. A fost diagnosticat mai ales în EI pe valvă aortică sau EI pe proteză valvulară. Se localizează adesea la nivelul continuităţii mitro-aortice, zonă predispusă la infecţie, fiind slab vascularizată[16]_Abcesele de mici dimensiuni pot fi greu de diagnosticat, mai ales în stadii incipiente (ex: discretă îngroşare a rădăcinii aortice), în perioada postoperatorie şi în prezenţa protezelor valvulare. *Pseudoanevrismul* se caracterizează anatomic printr-o cavitate perivalvulară ce comunică cu lumenul cardiovascular. Aspectul ecografic tipic este acela al unui spaţiu anecogen pulsatil cu semnal Doppler prezent. *Fistula* reprezintă o complicaţie a abceselor şi pseudoanevrsimelor şi se defineşte ca o comunicare între două cavităţi învecinate, fiind caracterizată ecografic prin prezenţa semnalului Doppler color între cele două cavităţi[16]_

Dehiscenţa de proteză apare ecografic ca o zonă anecogenă semilunară adiacentă inelului protetic, cu regurgitare paravalvulară, cu sau fără mişcarea exagerată (de "rocking") a protezei. Endocardita trebuie întotdeauna suspicionată la pacienţii cu regurgitare periprotetică

nouă, chiar şi în absenţa altor semne ecografice de endocardită5. Evaluarea prin TEE are o mai bună sensibilitate pentru diagnosticarea acesteia faţă de ETT, mai ales în cazul protezelor valvulare mitrale[16].

Leziunile distructive valvulare se pot asocia frecvent cu prezenţa vegetaţiilor sau pot fi izolate. Aceste leziuni pot provoca anevrisme, perforaţii sau prolaps al valvelor native, precum şi ruptură de cordaje sau, mai rar, de muşchi papilari, consecinţa fiind regurgitare valvulară severă şi insuficienţă cardiacă1[6].

Repetarea ETT şi/sau ETE se recomandă în următoarele situaţii:

- la 5-7 zile după o primă examinare negativă, în condiţiile în care suspiciunea de EI rămâne crescută (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C);
- dacă se suspectează o nouă complicaţie: suflu cardiac nou, embolie, febră persistentă, insuficienţă cardiacă, abces, bloc atrioventricular (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B);
- pentru urmărirea EI necomplicate în vederea detectării unei noi complicaţii silenţioase şi pentru monitorizarea dimensiunilor vegetaţiei (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă B)5.

De asemenea, se recomandă evaluarea prin ETT la finalizarea curei de antibioterapie pentru evaluarea funcţiei cardiace, a morfologiei şi funcţiei valvulare (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C)5.

Ecografia transesofagiană cu achiziţii tridimensionale (3D-ETE) reprezintă o investigaţie complementară ETE standard, utilă pentru o mai bună evaluare a morfologiei şi dimensiunilor vegetaţiei, conducând la o prezicere mai acurată a riscului embolic[17]. De asemenea, este extrem de utilă în aprecierea extensiei paravalvulare a infecţiei, a dehiscenţei de proteză şi în evidenţierea perforaţiei de cuspe[5].

Ecocardiografia intraoperatorie este indicată în toate cazurile de EI care necesită tratament chirurgical (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă B)[5].

Tomografia computerizată "multislice" (MSCT) poate fi folosită pentru detectarea abceselor şi pseudoanevrismelor cu o acurateţe similară ETE şi poate aduce informaţii adiţionale privind extensia perivalvulară a complicaţiilor şi anatomia locală. Evaluarea prin angioCT coronarian reprezintă o alternativă pentru coronarografie la pacienţii cu risc crescut de embolie sau decompensare hemodinamică la coronarografie[5].

În endocardita de cord drept, CT poate evidenţia afectarea pulmonară de tipul emboliilor pulmonare septice sau abceselor[5].

Tomografia computerizată cerebrală poate reprezenta o alternativă la imagistica prin rezonanţă magnetică (RM) pentru detectarea leziunilor cerebrale, mai ales în cazul pacienţilor critici. Când se suspicionează hemoragie subarahnoidiană şi/sau intraparenchimatoasă, sunt necesare alte investigaţii imagistice (de tipul angiografiei) pentru a diagnostica sau a exclude un anevrism micotic[5]. Totodată, CT reprezintă o metodă eficientă de detectare a altor posibile embolii din cadrul EI (de ex., splenice)5.

Imagistica prin rezonanţă magnetică are o sensibilitate mai mare decât CT în detectarea leziunilor cerebrale din cadrul EI. Independent de simptomatologia neurologică, cele mai multe leziuni sunt de tip ischemic, mai frecvent leziuni de mici dimensiuni decât infarcte cerebrale întinse. La mai puţin de I0% din pacienţi se întâlnesc hemoragii parenchimatoase sau subarahnoidiene, abcese sau anevrisme micotice[5].

Pe lângă posibilitatea de a caracteriza leziunile cerebrale la pacienţii cu simptome neurologice, RM cerebrală ajută în diagnosticarea leziunilor cerebrale la pacienţii cu EI asimptomatici din punct de vedere neurologic, aducând astfel un criteriu Duke minor şi ajutând la diagnosticarea EI într-un stadiu precoce.

Trebuie menţionat că deşi la 50-60% dintre pacienţii cu EI se întâlnesc microhemoragii cerebrale, sugestive pentru afectare de vase mici, acestea nu trebuie considerate criteriu minor în clasificarea Duke, deoarece nu s-a demonstrat o concordanţă între prezenţa leziunilor ischemice embolice şi microhemoragii[5].

Utilizarea tehnicilor de **medicină nucleară în conjuncţie cu tomografia computerizată (tomografia computerizată cu emisie de foton unic [SPECT/CTJ şi tomografia cu emisie de pozitroni [PET/CTI)** oferă metode suplimentare de investigare a pacienţilor cu suspiciune de EI şi dificultăţi diagnostice.

Leucocitele, monocitele şi limfocitele activate încorporează 18F- fluorodeoxiglucoză (18f-FDG), iar creşterea activităţii metabolice poate fi detectată prin PET şi localizată prin CT. Valoarea diagnostică incrementală a PET-CT faţă de alte modalităţi imagistice a fost demonstrată în EI pe proteze valvulare şi tuburi protetice, dar sensibilitatea metodei este scăzută în EI pe valve native. Trebuie avut în vedere faptul că răspunsul inflamator post-operator poate duce la rezultate fals-pozitive şi că anumite condiţii patologice pot mima aspectul sugestiv EI la examinarea prin 18f-FDG PET/CT ca: trombi, plăci aterosclerotice moi, vasculite, tumori cardiace primare, metastaze cardiace şi reacţia de corp străin[5], !8.

Cu SPECT/CT, leucocitele marcate cu 99mTc şi injectate intravenos se acumulează la locul infecţiei active. Tehnica este mai puţin sensibilă, dar mult mai specifică decât PET-CT pentru diagnosticul de EI şi este deosebit de utilă în primele 3 luni după chirurgia cardiacă, când PET-CT ar putea duce la rezultate fals-pozitive. Conform studiilor derulate până în prezent, scintigrafia cu leucocite radiomarcate are o bună performanţă diagnostică şi în infecţiile pe dispozitive electronice implantabiJe[5], I8

CRITERII DIAGNOSTICE

Diagnosticul endocarditei infecţioase necesită integrarea datelor clinice, rezultatelor microbiologice şi respectiv imagistice. Ghidul pentru Managementul Endocarditei Infecţioase elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 propune utilizarea criteriilor Duke modificate care include aceste trei categorii de informaţii, stratificându-le în funcţie de ponderea lor în majore şi minore (Tabelul I)[5]. Ghidul introduce două criterii imagistice majore noi:

TABELUL I. **Criteriile Duke modificate[5]**

Criterii majore
1. Hemoculturi pozitive pentru EI a. Microorganisme tipice pentru EI în două hemoculturi separate: - streptococi viridans, Streptococcus gallolyticus (Streptococcus bovis), grupul HACEK, Staphylococcus aureus; *sau* - enterococi comunitari în absenţa unui focar primar evident; *sau* **b.** Microorganisme tipice pentru EI din hemoculturi persistent pozitive: - 2 hemoculturi pozitive recoltate la >12 ore; *sau* - 3 hemoculturi pozitive din 3 sau majoritatea din 4 hemoculturi (cu diferenţă de cel puţin I oră între prima şi ultima probă recoltată); *sau* **c.** O hemocultură pozitivă pentru Coxiella burnetii sau titru de anticorpi IgG de fază 1 >1:800.
2. Imagistică pozitivă pentru EI **a.** Ecocardiografie pozitivă pentru EI - vegetaţie; - abces, pseudoanevrism, fistulă intracardiacă; - perforaţie valvulară sau anevrism; - dehiscenţă parţială nouă de proteză valvulară. **b.** Activitate anormală în jurul locului de implantare a unei proteze valvulare detectată cu 18F-FDG PET/CT (dacă proteza a fost implantată de >3 luni) sau SPECT/CT cu leucocite radiomarcate. **c.** Leziune paravalvulară evidenţiată prin CT cardiac.
Criterii minore
1. Factor predispozant ca patologie cardiacă predispozantă sau utilizarea de droguri intravenoase. 2. Febra, definită ca temperatura >38°C. 3. Fenomene vasculare (inclusiv cele evidenţiate doar imagistic): embolie arterială majoră, infarcte pulmonare septice, anevrisme infecţioase (micotice), hemoragie intracraniană, hemoragie conjunctivală şi leziuni Janeway. 4. Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid. 5. Dovadă microbiologică: hemoculturi pozitive care nu întrunesc condiţiile de criteriu major sau evidenţa serologică de infecţie activă cu un microorganism compatibil cu El.

• Detectarea activităţii metabolice anormale în jurul unei proteze valvulare cu ajutorul 18F-FDG PET/CT (dacă proteza a fost implantată >3 luni), sau SPECT/CT cu leucocite radiomarcate, în rândul criteriilor majore de diagnostic[5].

• Prezenţa unei leziuni paravalvulare detectate cu ajutorul CT cardiace[5].

De asemenea, este introdus si un criteriu imagistic minor:

• Prezenta evenimentelor embolice detectate exclusiv prin metode imagistice[5].

Definirea endocarditei infecţioase, conform criteriilor Duke modificate, se face astfel[5]:

A. Endocardită infecţioasă definită:

• Criterii patologice:

- prezenţa microorganismelor demonstrată prin cultură sau prin examinarea histologică a unei vegetaţii, a unui fragment embolizat dintr-o vegetaţie sau a unui specimen de abces intracardiac *sau*

- leziuni patologice: vegetaţie sau abces intracardiac confirmate prin examinare histologică ce arată endocardită activă.

• Criterii clinice - 2 criterii majore *sau* 1 criteriu major + 3 criterii minore *sau* 5 criterii minore.

B. Endocardită infecţioasă posibilă:

Criterii clinice - 1 criteriu major + 1 criteriu minor *sau* 3 criterii minore.

C. Endocardită infecţioasă exclusă:

- confirmarea unui alt diagnostic; *sau*

- rezolvarea simptomelor atribuite EI cu antibioterapie S4 zile; *sau*

- absenţa dovezii patologice de EI la intervenţia chirurgicală sau autopsie după tratament antibiotic S4 zile; *sau*

- nu sunt îndeplinite criteriile de EI posibilă mai sus menţionate.

COMPLICAŢU

INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Insuficienţa cardiacă reprezintă nu numai cea mai frecventă complicaţie a EI (42-60% din pacienţii cu EI pe valvă nativă), dar şi principala indicaţie de intervenţie chirurgicală. Se întâlneşte mai frecvent la pacientii cu afectare de valvă aortică decât la cei cu afectare de valvă mitrală19_

Mecanismul implicat cel mai frecvent în apariţia insuficienţei cardiace este reprezentat de apariţia sau agravarea unei regurgitări valvulare prin ruptură de cordaj, perforarea sau flail-ul unei cuspe sau interferenţa vegetaţiei cu închiderea valvei, mai rar apariţia unei fistule intracardiace sau obstrucţie valvulară[5].

Manifestările de insuficienţă cardiacă în EI merg de la dispneea de efort până la edem pulmonar acut şi şoc cardiogen. Severitatea insuficienţei cardiace este cel mai important predictor de deces intraspitalicesc la 6 luni şi la 1 an la pacientul cu EI[5].

INFECŢIA NECONTROLATĂ

Persistenţa infecţiei este sugerată de persistenţa febrei şi a culturilor pozitive după 7-1O zile de tratament antibiotic. Persistenţa febrei poate fi determinată de mai mulţi factori: tratament antibiotic ineficient, rezistenţa microorganismului, linii venoase infectate, extensie locală a infecţiei, complicaţii embolice sau localizare extracardiacă a infecţiei şi reacţie adversă la antibiotic.

Extensia perivalvulară a infecţiei cu formare de abces, pseudoanevrism şi fistulă, reprezintă cea mai frecventă cauză de persistenţă a infecţiei şi reprezintă un predictor important de mortalitate, de dezvoltare a insuficienţei cardiace şi a necesităţii de intervenţie chirurgicală[5], 20. Alte complicaţii în context de extensie perivalvulară a infecţiei, mai puţin frecvente, sunt defectul septal interventricular, blocul atrioventricular complet sau sindromul coronarian acut[5].

Extensia perianulară apare în 10% până la 40% din cazurile de EI pe valvă nativă şi implică mai frecvent valva aortică, în timp ce la pacienţii cu proteză valvulară, extensia periprotetică a infecţiei apare mult mai frecvent

(56-100% dintre pacienţi). Abcesele perivalvulare afectează mai ales pacienţii cu proteze valvulare deoarece situsul primar al infecţiei este cel mai frecvent inelul valvular şi nu cuspele. Abcesele apar în special la protezele recent implantate şi la bioproteze[20]. Pseudoanevrismele şi fistulele au fost raportate în special în cazul EI cu S. aureus.

Persistenţa bacteriemiei, febra, emboliile recurente, blocul atrioventricular nou apărut, insuficienţa cardiacă sau un nou suflu patologic la pacient cu EI cu tratament antibiotic adecvat sugerează extensia locală a infecţiei [21].

Ecografia transtoracică are o sensibilitate scăzută în detectarea abceselor perivalvulare (<50%), sensibilitate îmbunătăţită semnificativ de evaluarea prin ETE şi de metodele mai noi de investigare (MSCT, PET/CT). Totuşi, abcesele de mici dimeniuni pot rămâne nediagnosticate şi la evaluarea prin ETE, mai ales cele cu localizare mitrală, dacă există şi calcificare importantă de inel mitral[5].

Evenimentele embolice sunt complicaţii des întâlnite în EI, cele mai frecvente fiind cele cerebrale şi cele splenice în EI de cord stâng, în timp ce embolia pulmonară apare în EI de cord drept şi în EI pe sonda de cardiostimulare[5]. Riscul embolie scade după iniţierea antibioterapiei. Deoarece până la 50% dintre evenimentele embolice sunt clinic silenţioase, screening-ul sistematic imagistic cerebral şi abdominal al pacienţilor cu EI poate reprezenta o abordare cu importante beneficii diagnostice şi terapeutice[5].

Factorii asociaţi cu risc crescut de evenimente embolice includ mărimea şi mobilitatea vegetaţiei, localizarea la nivelul valvei mitrale, creşterea vegetaţiei sub tratament antibiotic, tipul microorganismului implicat (stafilococ auriu, streptococ bovis, Candida spp.), embolia în antecedente, EI multivalvulară[5]. Dintre aceştia, mărimea şi mobilitatea vegetaţiei sunt predictorii cei mai puternici ai unui eveniment embolie (vegetaţii >10 mm)[5].

Anevrismele micotice se datorează emboliilor septice la nivel intraluminal sau al vasa vasorum, care, având un perete subţire şi friabil, comportă risc crescut de ruptură şi hemoragie. Cel mai frecvent, anevrismele micotice se localizează intracranian, cu prezentare clinică variabilă (deficit neurologic, cefalee, confuzie, convulsii), astfel încât imagistica edificatoare trebuie efectuată cât mai curând, dată fiind morbi-mortalitatea crescută în caz de ruptură a unui anevrism micotic[5]. Unele anevrisme micotice sângerează lent înainte de ruptură şi pot determina uşoară iritare meningeală, alteori însă nu există semne preexistente unei hemoragii masive subarahnoidiene sau intraventriculare[20].

Uneori, anevrismele micotice pot regresa sub tratament antibiotic, în timp ce altele necesită intervenţie chirurgicală sau endovasculară, decizie ce se ia în funcţie de apariţia rupturii, de localizare şi de statusul clinic al pacientului[5].

Persistenţa febrei, durerile abdominale şi bacteriemia sugerează apariţia unor complicaţii embolice, cel mai adesea cu localizare splenică, abces splenic sau ruptură de splină. Aceşti pacienţi trebuie evaluaţi prin CT, RM sau ecografie abdominală. În caz de ruptură de splină sau abcese splenice de mari dimensiuni, se ia în discuţie splenectomia, care trebuie efectuată înainte de intervenţia chirurgicală valvulară, dacă cea din urmă nu întruneşte criterii de urgenţă[5].

Insuficienţa cardiacă poate apărea şi în context de miocardită, asociată cu formarea de abcese sau reacţie imună. **Afectarea miocardică** poate fi evaluată ecografic sau prin RM cardiacă. Răspunsul inflamator, insuficienţa cardiacă, complicaţiile perianulare sau emboliile septice pot determina **efuzie pericardică.** Pericardita purulentă, complicaţie rară a EI, necesită drenaj pericardic[5].

TULBURĂRI DE RITM ŞI DE CONDUCERE

Tulburările de conducere sunt o complicaţie mai puţin freventă a EI şi se asociază, de cele mai multe ori, cu complicaţiile peri-

valvulare. Blocul atrioventricular în diverse grade apare mai frecvent decât blocul de ramură. Blocul atrioventricular complet apare mai ales în EI de cord stâng, dată fiind relaţia anatomică a nodului atrioventricular cu cuspa aortică noncoronară şi valva mitrală anterioară şi se însoţeşte de abc se, fistule ce afectează ţesutul de conducere. In cazul blocului atrioventricular paroxistic, prezenţa ţesutului inflamator la acest nivel explică reversibilitatea acestuia în unele cazuri[5].

Fibrilaţia atrială poate fi observată la pacienţii cu EI şi poate fi preexistentă sau poate apărea ca o complicaţie a acesteia. Apare mai frecvent la vârstnici şi se asociază cu un prognostic negativ. Alte tahiaritmii, inclusiv ventriculare, sugerează o implicare miocardică, fie miocardită, fie ischemie miocardică secundară unei embolii de la nivelul vegetaţiei[5].

MANIFESTĂRI MUSCULOSCHELETALE

Manifestările musculoscheletale sunt frecvente în EI şi pot fi printre primele manifestări, ceea ce poate întârzia diagnosticul prin orientarea către o afecţiune reumatologică. Simptomele predominante sunt artralgiile, mialgiile, artrita periferică, lombalgiile. Prin diseminarea infecţiei pot apărea spondilodiscita şi osteomielita. La pacienţii cu EI şi dureri lombare sau osoase se recomandă investigarea prin CT/RM vertebral sau scanare prin 18F-FDG PET/CT. La pacienţii cu spondilodiscită sau osteomielită definită, este necesară antibioterapia prelungită până la absenţa detectării semnelor inflamatorii la 18F-FDG PET/CT sau RM[5].

INJURIE RENALĂ ACUTĂ

Injuria renală acută este o complicaţie frecventă a EI şi înrăutăţeşte prognosticul acestor pacienţi. Etiologia este, de cele mai multe ori, multifactorială şi se poate datora: glomerulonefritei cu complexe imune, infarctelor renale, decompensării hemodinamice fie în context de insuficienţă cardiacă, fie secundar sepsisului sever, fie după intervenţia chirurgicală cardiacă, toxicităţii la antibiotice (de exemplu aminoglicozide, vancomicină, penicilină în doză mare) sau toxicităţii substantei de contrast utilizate la diverse inv stigaţii i agistice [5].

Pentru prevenirea acestor complicaţii, se recomandă adaptarea dozelor de antibiotice în funcţie de clearance-ul la creatinină, cu monitorizare atentă a probelor funcţionale renale şi evitarea investigaţiilor cu substanţă de contrast nefrotoxică la pacienţii cu afectare hemodinamică sau cu insuficienţă renală în antecedente[5].

O serie de factori influenţează prognosticul pacienţilor cu EI, iar complicaţiile cardiace sau non-cardiace sunt o parte dintre aceştia, alături de caracteristici ale pacientului, microorganismul implicat şi particularităţi ecocardiografice.

PROGNOSTIC

Mortalitatea în spital a pacienţilor cu EI variază între 15-30%[5]. Identificarea rapidă a pacienţilor cu risc crescut de deces oferă posibilitatea modificării cursului natural al bolii şi creşterii supravieţuirii.

Prognosticul în EI este influenţat de patru factori principali: caracteristicile pacientului, prezenţa sau absenţa complicaţiilor cardiace şi non-cardiace, organismul infectant şI descoperirile ecocardiografice. (Tabelul 2)

TRATAMENT

PROFILACTIC

Profilaxia antibiotică a EI trebuie luată în considerare la pacienţii cu risc înalt (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă B) şi anume[5]:

- pacienţii cu proteză valvulară, inclusiv valve implantate transcateter sau cu material protetic implantat pentru reparare valvulară;
- pacienţii cu un episod de EI în antecedente;
- pacienţii cu boală cardiacă congenitală:

TABELUL 2. **Predictori de evoluţie nefavorabilă a** EI (modificat după 5).

Caracteristicile pacientului	Complicaţiile clinice ale EI	Microorganism incriminat	Date ccocardiograficc
Vârsta avansată	Insuficienţă cardiacă	Staphylococcus aureus	Complicaţii perianulare
EI pe proteze valvulare	Insuficienţă renală	Fungi	Regurgitare severă mitrală/aortică
Diabet zaharat	**AVC** ischemic cel puţin moderat	Bacili Gram-negativi din grupul Non-HACEK	Fracţia de ejecţie ventriculară stângă scăzută
Comorbidităţi (e.g. fragilitate, imunodepresie, boală renală sau pulmonară)	Hemoragie cerebrală		Hipertensiune pulmonară
	Şoc septic		Vegetaţii mari
			Disfuncţia severă a protezei valvulare
			Închiderea prematură a valvei mitrale sau alte semne de presiune diastolică erescută

• orice boală cardiacă congenitală cianogenă;

• după intervenţia de corecţie a unei boli cardiace congenitale cu material protetic, chirurgicală sau percutană, până la 6 luni după procedură sau pe termen lung dacă există şunt rezidual sau regurgitare valvulară reziduală[5].

Nu se recomandă antibioterapie profilactică la pacienţii cu risc intermediar de EI - pacienţii cu valvulopatii ce nu se încadrează la risc înalt, în schimb atât pacienţii cu risc înalt cât şi cei cu risc intermediar trebuie sfătuiţi în legătură cu importanţa igienei orale şi cutanate.

Se recomandă profilaxie antibiotică doar pentru proceduri stomatologice care presupun manipularea regiunii gingivale sau periapicale a dinţilor sau perforarea mucoasei orale (indicaţie de clasă IIa, nivel de evidenţă C). Schema antibiotică recomandată este cu amoxicilină/ampicilină adminsitrată cu 30-60 minute înainte de procedură: 2 g oral sau iv pentru adulţi, respectiv 50 mg/kg oral sau iv pentru copii. În caz de alergie la beta-lactami, se recomandă clindamicină 600 mg oral sau iv pentru adulţi, respectiv 20 mg/kg oral sau iv pentru copii[5].

Dacă există o infecţie dovedită la alt nivel (tract respirator, digestiv, genitourinar, dermatologic) şi este necesară efectuarea de proceduri invazive sau chirurgicale ce implică zona infectată, se recomandă profilaxie antibiotică în funcţie de localizarea infecţiei:

- tract respirator: antibiotic antistafilococic;
- tract gastrointestinal sau genitourinar: antibiotic antienterococic;
- proceduri dermatologice sau musculoscheletale: antibiotic ce are ca ţintă stafilococi şi streptococi beta-hemolitici[5].

În cazul intervenţiilor de implantare a unui pacemaker sau defibrilator implantabil, se recomandă profilaxia antibiotică înainte de procedură (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B), în timp ce în cazul intervenţiilor chirurgicale de implantare a unei proteze valvulare ar trebui luată în considerare antibioterapia profilactică perioperatorie (indicaţie de clasa IIa, nivel de evidenţă C)5.

Preoperator, se recomandă screeningul prin portaj nazal pentru prezenţa stafilococului auriu, cu tratament local pentru eradicarea infecţiei, precum şi eradicarea unor posibile surse de sepsis cu cel puţin 2 săptămâni înainte de intervenţie[5].

CURATIV

Tratamentul antibiotic

Succesul tratamentului în EI presupune eradicarea microbiană cu ajutorul antibioticelor şi folosirea tratamentului chirurgical atunci când este cazul, pentru îndepărtarea materialului infectat, drenarea abceselor şi repararea structurilor afectate[5].

Ghidul de management al endocarditei infecţioase subliniază necesitatea unei echipe multidisciplinare, formate din cardiolog, chirurg cardiovascular, infecţionist, microbiolog şi specialist în imagistică (Echipa Endocarditei) pentru stabilirea tratamentului optim al fiecărui pacient cu endocardită. Pacienţii cu endocardită complicată trebuie trataţi într-un centru de referinţă şi urmăriţi îndeaproape de echipa multidisciplinară, în timp ce în cazul celor cu EI necomplicată este necesară o comunicare regulată cu centrul de referinţă[5].

Având în vedere diagnosticul uneori tardiv al EI, după ce pacientul a primit deja tratament antibiotic empiric pentru suspiciunea unei alte infectii, hemoculturile sunt adesea negative la pre entare[3]. În funcţie de statusul clinic al pacientului, terapia antibiotică empmcă poate fi iniţiată imediat după recoltarea hemoculturilor sau dacă pacientul este stabil, începerea antibioterapiei poate fi amânată până la rezultatul hemoculturilor[2] (Tabelul 3).

În cazul în care hemoculturile sunt negative şi nu există un răspuns clin.ic la terapia empirică iniţială, se va lărgi spectrul antibiotic pentru a acoperi şi germenii responsabili de endocardita cu hemoculturi negative[2].

TABELUL 3. **Regimuri antibiotice propuse ca terapie iniţială empirică a EI la pacienţii cu stare severă înainte de identificarea germenului patogen** (modificat după [5])

Antibiotic	Doza şi calea de administrare
EI pe valvi nativl cu germene comunitar sau EI pe protezi iiDplantatl de 12 luni	
Ampicilină + (Flu) cloxacilină sau oxacilină + Gentamicină	12 g/zi iv în 4-6 doze 12 g/zi iv în 4-6 doze 3 mg/kg/zi iv sau im în doză unică
Pentru pacienţi alergiei la penlcilini:	
Vancomicină + Gentamicină	30-60 mg/kg/zi iv în 2-3 doze 3 mg/kg/zi iv sau im în doză unică
El pe protezl în primele 12 luni postimplantare sau El nosoeomlall/asoclatl lngrljlrllor medicale	
Vancomicină + Gentamicină + Rifampicină	30 mg/kg/zi iv în 2 doze 3 mg/kg/zi iv sau im în doză unică 900-1200 mg iv sau pe cale orală în 2 sau 3 doze

Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie privind Managementul Endocarditei Infecţioase elaborat în 2015 recomandă schemele optime de tratament, în funcţie de germenele responsabil, însă precizează că tratamentul optim în cazul EI stafilococice şi tratamentul empiric în EI sunt încă dezbătute[5] (Tabelele 4, 5, 6).

TABELUL 4. **Tratamentul antibiotic al EI cu streptococi orali şi Streptococcus bovis** (modificat după [5])

Antibiotic	Doza şi calea de administrare	Durata (săptămâni)
Tulpini de streptococi orali şi digestivi sensibile la penicilină (CMI ≤ 0.125 mg/l)		
Tratament standard: 4 săptămâni - Preferat la pacienţi >65 ani sau cu afectare renală sau cu afectarea nervului vestibulo-cohlear - Tratamentul se va extinde la 6 săptămâni in cazul EI pe proteze valvulare		
Penicilină G *sau* Amoxicilină *sau* Ceftriaxonă	12-18 mii U/zi iv în 4-6 doze sau continuu 100-200 mg/kg/zi iv în 4-6 doze 2 g/zi iv sau im în doză unică *Doze pediatrice:* Penicilină G 200000 U/kg/zi iv în 4-6 doze Amoxicilină 300 mg/kg/zi iv în 4-6 doze Ceftriaxonă I00 mg/kg/zi iv sau im în doză unică	4 4 4

Tratament standard: 2 săptămâni - Recomandat doar pacienţilor cu EI necomplicată pe valve native şi funcţie renală normală		
Penicilină G *sau* Amoxicilină *sau* Ceftriaxonă + Gentamicină *sau* Netilmicină	12-18 mii U/zi iv în 4-6 doze sau continuu 100-200 mg/kg/zi iv în 4-6 doze 2 g/zi iv sau im în doză unică 3 mg/kg/zi iv sau im într-o doză 4-5 mg/kg/zi într-o doză *Doze pediatrice:* Penicilină G, amoxicilină, ceftriaxonă (dozele menţionate) Gentamicină 3 mg/kg/zi iv sau im în doză unică sau în 3 doze	2 2 2 2 2
Pentru pacienţii alergici la beta-lactamine Tratamentul se va extinde la 6 săptămâni în cazul EI pe proteze valvulare		
Vancomicină	30 mg/kg/zi iv în 2 doze *Doze pediatrice:* Vancomicină 40 mg/kg/zi iv în 2 sau 3 doze	4
Tulpini cu rezistenţă relativă la penicilină (CMI 0.250-2 mg/l)		
Tratament standard Tratamentul se va extinde la 6 săptămâni în cazul EI pe proteze valvulare		
Penicilină G	24 mii U/zi iv în 4-6 doze sau continuu	4
sau Amoxicilină	200 mg/kg/zi iv în 4-6 doze	4
sau Ceftriaxonă	2 g/zi iv sau im în doză unică	4
+ Gentamicină	3 mg/kg/zi iv sau im într-o doză	2
Pentru pacienţii alergici la beta-lactamine Tratamentul se va extinde la 6 săptămâni în cazul EI pe proteze valvulare		
Vancomicină	30 mg/kg/zi iv în 2 doze	4
+ Gentamicină	3 mg/kg/zi iv sau im într-o doză	2
	Doze pediatrice: menţionate mai sus	

TABELUL 5. **Tratamentul antibiotic al EI cu Staphylococcus spp.** (modificat după [5])

Antibiotic	Doza şi calea de administrare	Durata (săptămâni)
EI pe valve native		
Stafilococi meticilino-sensibili		
(Flu)cloxacilină *sau* oxacilină	12 g/zi iv în 4-6 doze *Doze pediatrice:* 200-300 mg/kg/zi iv în 4-6 doze	4-6
Tratament alternativ *(pentru Staphylococcus aureus)*		
Cotrimoxazol + Clindamicină	Sulfamethoxazol 4800 mg/zi şi Trimetoprim 960 mg/zi (iv în 4-6 doze) 1800 mg/zi iv în 3 doze *Doze pediatrice:* Sulfamethoxazol 60 mg/kg/zi şi Trimetoprim 12 mg/kg/zi (iv în 2 doze) Clindamicină 40 mg/kg/zi (iv în 3 doze) 1 iv + 5 cale orală	1

TABELUL 5 (continuare)

Antibiotic	Doza şi calea de administrare	Durata
Pacienţi cu alergie la penicilină sau stafilococi meticilino-rezistenţi		
Vancomicină	30-60 mg/kg/zi iv în 2-3 doze *Doze pediatrice:* 40 mg/kg/zi iv în 2-3 doze	4-6
Tratament alternativ		
Daptomicină	10 mg/kg/zi iv doză unică *Doze pediatrice:* 10 mg/kg/zi iv doză unică	4-6
Cotrimoxazol + Clindamicină *pentru Staphylococcus aureus*	Sulfamethoxazol 4800 mg/zi şi Trimetoprim 960 mg/zi (iv în 4-6 doze) 1800 mg/zi iv în 3 doze	1 iv + 5 cale orală 1
EI pe proteze valvulare		
Stafilococi meticilino-sensibili		
(Flu)cloxacilină *sau* oxacilină + Rifampicină + Gentamicină	12 g/zi iv în 4-6 doze 900-1200 mg iv sau oral în 2 sau 3 doze 3 mg/kg/zi iv sau im în 1 sau 2 doze *Doze pediatrice:* Oxacilin sau (flu)oloxacilin - dozele menţionate Rifampin 20 mg/kg/zi iv sau oral în 3 doze	6 6 2
Pacienţi cu alergie la penicilină şi stafilococi meticilino-rezistenţi		
Vancomicină + Rifampicină + Gentamicină	30-60 mg/kg/zi iv în 2-3 doze 900-1200 mg iv sau oral în 2 sau 3 doze 3 mg/kg/zi iv sau im în 1 sau 2 doze *Doze pediatrice:* dozele menţionate	6 6 2

TABELUL 6 **Tratamentul antibiotic al EI cu Enterococcus spp.** (modificat după [5])

Antibiotic	Doza şi calea de administrare	Durata (săptămâni)
Tulpini sensibile la beta-lactami şi gentamicină		
Amoxicilină sau ampicilină + Gentamicină	200 mg/kg/zi iv în 4-6 doze 3 mg/kg/zi iv sau im în doză unică *Doze pediatrice:* Ampicilină 300 mg/kg/zi iv în 4-6 doze Gentamicină 3 mg/kg/zi iv sau im în 3 doze *Se recomandă terapie > 6 săptămâni în cazul pacienţilor cu debutul simptomatologiei > 3 săptămâni sau EI pe proteze valvulare*	4-6 2-6
Ampicilină + Ceftriaxonă	200 mg/kg/zi iv în 4-6 doze 4 g/zi iv sau im în 2 doze *Doze pediatrice:* Ampicilină - doza menţionată Ceftriaxonă 100 mg/kg/12 ore iv sau im Combinaţia este de elecţie la pacienţii cu EI cu tulpini de Enterococcus faecalis cu nivel crescut de rezistenţă la aminoglicozide. Combinaţia nu este activă împotriva E. faecium	**6** **6**

Vancomicină + Gentamicină	30 mg/kg/zi iv în 2 doze 3 mg/kg/zi iv sau im în doză unică *Doze pediatrice:* Vancomicină 40 mg/kg/zi iv în 2-3 doze Gentamicină - doza menţionată	6 6
Tulpini rezistente la IJta-lactamt		
Prin producere de beta-lactamază – se înlocuieşte ampicilina cu ampicilină-sulbactam sau amoxicilina cu amoxicilină-clavulanat Prin alterarea PBP5 se va folosi schema vancomicină + gentamicină		
Tulpini rezistente la gentamicină (CMI >500 mg/l)		
Dacă există sensibilitate la streptomicină se va înlocui gentamicina cu streptomicină 15 mg/kg/zi în 2 doze		
Multirezistenţă la aminoglicozide, beta-lactami şi vancomicină		
Daptomicină 10 mg/kg/zi + ampicilină 200 mg/kg/zi iv în 4-6 doze		
Linezolid 2 x 600 mg/zi iv sau oral 8 săptămâni		
Quinupristină-dalfopristină 3 x 7,5 mg/kg/zi 8 săptămâni		

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PARENTERAL LA PACIENTUL NEINTERNAT

Conform recomandărilor actuale, terapia antibiotică parenterală în regim ambulator intră în discuţie pentru consolidarea terapiei antimicrobiene în momentul în care complicaţiile legate de infecţie sunt controlate[5]. Se diferenţiază 2 perioade pe durata antibioterapiei[5]:

O primă etapă, considerată critică, în primele 2 săptămâni de tratament, când se recomandă internarea pacientului pentru administrarea tratamentului, aceasta fiind perioada în care apar majoritatea complicaţiilor. Terapia ambulatorie a pacientului are o indicaţie limitată în această perioadă: streptococi orali sau Streptococcus bovis, afectare de valvă nativă, pacient stabil, absenţa complicaţiilor;

O a doua etapă, de continuare, când se poate administra tratament antibiotic parenteral la pacient neinternat, dacă este vorba despre un pacient stabil. Se exclude această abordare dacă pacientul prezintă semne şi simptome de insuficienţă cardiacă, particularităţi ecocardiografice ce necesită urmărire, semne neurologice sau disfuncţie renală.

Continuarea antibioterapiei parenterale la pacientul neinternat este limitată de necesitatea urmăririi îndeaproape a acestuia pe toată durata tratamentului de către o echipă medicală (zilnic de către asistenta medicalaă, de 1-2 ori/săptămână de către medicul curant) pentru decelarea precoce a unor eventuale complicaţii, a lipsei de răspuns sau a aderenţei reduse la tratament, a eventualelor complicaţii ale terapiei parenterale[5], 20.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical are drept scop restabilirea funcţiei valvulare, fie prin reparare valvulară, fie prin protezare, îndepărtarea ţesuturilor necrozate, a abceselor, a pseudoanevrismelor, cu eradicarea focarului infecţios[2 1]. Intervenţia chirurgicală are trei indicaţii principale în EI: insuficienţa cardiacă, infecţia necontrolată şi prevenirea embolizării, cu particularităţile fiecăreia detaliate în Tabelul 7.

Repararea valvulară este recomandată în locul protezării ori de câte ori este posibil, mai ales în cazul afectării limitate a valvei mitrale sau tricuspide, fără distrucţii majore. În cazul perforării unei singure cuspe, se poate opta pentru repararea cu petec de pericard bovin sau autolog netratat sau tratat cu glutaraldehidă pentru restabilirea integrităţii valvulare şi păstrarea mobilităţii normale. Cordajele rupte pot fi de asemenea înlocuite cu neocordaje din politetrafluoroetilenă[5].

TABELUL 7. **Indicaţia chirurgicală şi alegerea momentului operator în endocardita infecţioasă de cord stâng** (modificat după [5])

Indicaţia de chirurgie	Moment operator	Clasă indicaţie	Nivel indicaţie
Insuficienţa cardiacă (IC)			
Regurgitare acută severă aortică/mitrală pe valvă nativă/proteză, obstrucţie sau fistulă ce determină edem pulmonar refractar sau şoc cardiogen	Urgenţă imediată	I	B
Regurgitare severă aortică/mitrală pe valvă nativă/proteză sau obstrucţie ce determină simptome de IC sau semne ecografice de slabă toleranţă hemodinamică	Urgenţă	I	B
Infecţia necontrolată			
Infecţie necontrolată local (abces, pseudoanevrism, fistulă, vegetaţie în creştere)	Urgenţă	I	B
Infecţie determinată de fungi sau organism multirezistent	Urgenţă/Electiv	I	C
Hemoculturi persistent pozitive în ciuda terapiei antibiotice şi controlului adecvat al metastazelor septice	Urgenţă	Ha	B
Endocardită pe proteză cu stafilococi sau bacterii gram-negative non-HACEK	Urgenţă/Electiv	IIa	C
Prevenirea embolizării			
Endocardită pe valvă nativă/proteză aortică/mitrală cu vegetaţii persistent >10 mm după unul sau mai multe episoade embolice în ciuda terapiei antibiotice adecvate	Urgenţă	I	B
Endocardită pe valvă nativă aortică/mitrală cu vegetaţie >10 mm, asociată cu stenoză/regurgitare valvulară severă şi risc chirurgical scăzut	Urgenţă	IIa	B
Endocardită pe valvă nativă/proteză aortică/mitrală cu vegetaţie foarte mare (>30 mm)	Urgenţă	IIa	B
Endocardită pe valvă nativă/proteză aortică/mitrală cu vegetaţie mare izolată (> 15 mm) şi fără altă indicaţie chirurgicală	Urgenţă	IIb	C

Urgenţă imediată - **în primele 24 ore; urgenţă** - **în primele** 7 zile

Pentru evitarea regurgitărilor paravalvulare, în cazuri complexe de EI, cu lipsa controlului local al infecţiei, excizia totală a ţesutului infectat şi devitalizat trebuie să fie urmată de înlocuirea valvei şi repararea defectelor asociate pentru a asigura fixarea valvei[5].

Riscul operator nu este influenţat de tipul intervenţiei (reparare/protezare) sau de tipul de proteză: mecanică sau biologică3, [5].

În cazul EI pe valvă aortică se recomandă protezarea cu valvă mecanică sau biologică, având în vedere experienţa limitată cu repararea valvulară la această categorie de pacienţi şi faptul că nu s-a dovedit că repararea ar avea rezultate superioare protezării aortice[5]. În cazul abceselor de inel, se sugerează folosirea de valvă aortică din ţesut uman (homograft) în locul protezelor valvulare cu scopul de a reduce riscul persistenţei sau recurentei infectiei22.

·Îngrijir a postoperatorie a pacientului cu EI trebuie să fie extrem de riguroasă, având în vedere mortalitatea crescută intraspitalicească la aceşti pacienţi (10-20%) şi riscul crescut de complicaţii. Printre cele mai frecvente complicaţii postoperatorii se numără: coagulopatie severă, reintervenţie chirurgicală pentru sângerare sau tamponadă, injurie renală

acută, accident vascular cerebral, sindrom de debit cardiac scăzut, pneumonie şi bloc atrio-ventricular post-rezecţie de abces de rădăcină aortică[5].

În cazul EI de cord drept pe valvă nativă, terapia medicamentoasă este principala formă de tratament, la intervenţia chirurgicală recurgându-se doar în caz de insuficienţă cardiacă dreaptă rezistentă la diuretice asociată cu regurgitare tricuspidiană severă, infectie cu microorganism rezistent la terapia antimicrobiană (ex infecţie persistentă cu fungi sau bacteriemie persistentă >7 zile cu *S aureus, P aeruginosa)* sau vegetaţii >20 mm cu multiple embolii pulmonare şi posibilă insuficienţă cardiacă dreaptă3.

ENDOCARDITA ASOCIATĂ DISPOZITIVELOR INTRACARDIACE

Algoritmul diagnostic este acelaşi ca în cazul EI pe valve native sau proteze valvulare, cu precizarea că în cazul EI pe dispozitive, criteriile Duke au o sensibilitate mai redusă, dar prezenţa semnelor locale de infecţie şi embolia pulmonară cresc sensibilitatea. Hemoculturile pozitive şi vegetaţiile ataşate sondelor sau valvei tricuspide vizualizate ecografic sunt cele mai importate argumente de diagnostic[5].

Factorii de risc ce predispun la apariţia infecţiilor asociate dispozitivelor implantabile sunt: factori care ţin de pacient (vârsta avansată, comorbidităţile: insuficienţa renală, tratamentul cu corticosteroizi, diabetul zaharat), factori care ţin de procedură (formarea hematoamelor periprocedurale, tipul de intervenţie, folosirea cardiostimulării temporare anterior celei permanente), precum şi experienţa operatorului. Nu trebuie uitat rolul administrării profilaxiei antibiotice perioperatorii pentru prevenirea infecţiilor la acest nivel. Deşi nu există trialuri mari randomizate, se recomandă în prezent folosirea unei cefalosporine de generaţia I (cefazolin 6g/zi pentru 24-36 ore), care ar trebui adminsitrată cu 1 oră înainte de intervenţie. În centrele în care stafilococii cu rezistenţă la oxacilină sunt în proporţie mare, la pacienţii cu risc crescut şi la cei alergici la cefalosporine, se poate lua în calcul adminsitrarea de vancomicină, teicoplanină sau daptomicină în scop profilactic[5].

Germenii cel mai frecvent implicaţi sunt stafilococii şi mai ales cei coagulazo-negativi (frecvent meticilino-rezistenţi). Alţi germeni precum Corynebacterium spp., Propionibacterium acnes, bacili Gram-negativi şi Candida spp. sunt mai rar identificaţi în cazul infecţiilor pe dispozitive implantabile[5].

Durata tratamentului este de 4-6 săptămâni, de cele mai multe ori. Având în vedere că majoritatea infecţiilor sunt cu stafilococi, iar dintre aceştia 50% sunt meticilino-rezistenţi, se recomandă adminsitrarea empirică de vancomicină până la obţinerea rezultatului hemoculturilor. Înainte de extragerea dispozitivului, trebuie iniţiată terapia antibiotică. Cel puţin 2 săptămâni de terapie parenterală se recomandă după extracţia unui dispozitiv infectat pentru pacienţii cu hemoculturi pozitive. Pacienţii cu bacteriemii persistente (>24 ore) <lupa îndepărtarea dispozitivului infectat şi după terapie antimicrobiană adecvată ar trebui să primească terapia parenterală timp de cel puţin 4 săptămâni.

Se recomandă extragerea întregului aparat pe cale intervenţională ori de câte ori este posibil. Extragerea chirugicală este rezervată situaţiilor în care vegetaţiile depăşesc 20 mm, când endocardita afectează şi endocardul valvular cu distrucţie severă a valvei tricuspide sau când încercarea de extracţie percutană nu a reuşit[5].

Primul pas înainte de reimplantarea dispozitivului este reevaluarea indicaţiei. Înainte de reimplantare, ar fi necesară o perioadă de cel puţin 72 de ore de la negativarea hemoculturilor, iar în cazul afectării valvulare asociate, reimplantarea ar trebui amânată pentru cel puţin 14 zile[5].

BIBLIOGRAFIE

I. Cahill TJ, Prendergast BD. fnfective endocarditis. Lancet 2016; 387: 882-93.
2. Habib G. Management of infective endocarditis, Heart 2006;92:124-130.
3. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie, Ediţia a II-a, Editura Academiei Române 2017:615-32.
4. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease. Tenth edition, Elsevier Saunders 2015.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis, Eur Heart J 2015.
6. Widmer E, Que YA, Entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis, Curr Infect Dis Rep 2006;8:271-9.
7. Werdan K, Dietz S, Loffler B, Niemann S et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states, Nat Rev Cardio! 2014; ll (I):35-50.
8. Donlan OM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms, Clin Microbiol Rev 2002;15:167-93.
9. Tuchscherr L, Medina E, Hussain M, Volker W et al. Staphylococcus aureus phenotype switching: an effective bacteria! strategy to escape host immune response and establish a chronic infection, EMBO Mol Med 2011 ;3: 129-41.
IQ Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C et al. Clinica! characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices, JAMA 2012;307(16):1727-35.
11. Morris NA, Matiello M, Lyons JL, Samuels MA. Neurologic complications in infective endocarditis. Identification, management and impact on cardiac surgery, Neurohospitalist 2014;4: 213-222.
12. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM et al. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21 st century: The International Collaboration on Endocarditis - Prospective cohort study, Arch Intern Med 2009;169:463-73.
13. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG et al. Update on endocarditis - associated glomerulonephritis, Kidney Int 2015;87: 1241-1249.
14. Shiue AB, Stancoven AB, Purceii JB, Pinkston K et al. Relation of levei of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis, Am J Cardioi 2010;106:1011-5.
15. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis, Tbe American Journal of Cardiology 2007;99: 1429-1433.
16. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta r et al. Recommendations for the practice of echocardiograpby io infective endocarditis, European Journal of Ecbocardiograpby 20 IQ 11:202-219.
17. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J et al. Evaluation of vegetation size and its relationsbip with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesopbageal ecbocardiography study, Circ Cardiovasc Imaging 2014;7: 149-54.
18. Wong D, Rubinsbtein R, Keynan Y. Alternative Cardiac Imaging Modalities to Ecbocardiograpby for tbe Diagnosis of Infective Endocarditis. Am J Cardio!. 2016;118:1410-1418.
19. Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: cbaracteristics, prognosis and results of surgical treatment, Eur J Heart Fail 2009;11:668-75.
20. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG et al. lnfective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial tberapy and management of complications. A scientific statement for bealtbcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2015; 132: 1435-1486.
21. Malhotra A, Rayner J, Williams TM, Prendergast B. Infective endocarditis: therapeutic options and indications for surgery, Curr Cardio! Rep 2014; 16:464.
22. Musei M, Weng Y, Hubler M, Amiri A et al. Homograft aortic root replacement in native or prostbetic active infective endocarditis: twenty-year single-center experience, J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:665-73.

CAPITOLUL

16

Hipertensiunea arterială esenţială

Definiţie şi clasificare 341
Epidemiologie 342
Etiopatogenie 342
Diagnosticul hipertensiunii arteriale 344
Măsurarea valorilor TA 344
Anamneză, examen obiectiv, investigaţii de laborator 346
Afectarea organelor ţintă 348
Evaluarea riscului CV global 352
Tratamentul hipertensiunii arteriale 354
Tratamentul nonfarmacologic 355
Tratamentul farmacologic 356
Urmărirea pacientului hipertensiv 358
Bibliografie 359

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă unul dintre cei mai importanţi factori de risc pentru deces şi dizabilitate în întreaga lume. HTA influenţează riscul cardiovascular (CV) independent de alţi factori implicaţi, studii prospective de cohortă demonstrând o relaţie logaritmică liniară între tensiunea arterială (TA) şi evenimentele CV începând de la o valoare de 115/75 mmHg [1, 2]. Relaţia este puternică, pozitivă şi continuă pentru oricare dintre manifestările severe ale HTA: accidentul vascular cerebral, boala coronariană, insuficienţa cardiacă, boala vasculară aortică şi periferică, boala renală cronică, afectarea vizuală sau moartea subită.

DEFINITIE SI CLASIFICARE

HTA este definită ca valori în cabinetul medical ale TA sistolice (TAS) 2140 mmHg şi/sau ale TA diastolice (TAD) 290 mmHg[3]. Aceeaşi definiţie este folosită pentru toate categoriile de persoane adulte (tineri, vârstă medie sau vârstnici), în timp ce la copii şi adolescenţi sunt utilizate percentilele TA în funcţie de vârstă, sex şi înălţime[4].

Clasificarea TA măsurată în cabinet şi definiţia gradelor de HTA este redată în Tabelul I. Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie şi al Societăţii Europene de Hipertensiune (ESC/ESH) 2018 păstrează vechea stadializare a TA care nuanţează riscul şi strategiile terapeutice în funcţie de severitatea HTA[3]. Când TAS şi TAD se încadrează în categorii diferite, se aplică categoria cea mai înaltă. HTA sistolică izolată poate fi împărţită şi ea în diferite grade (1, 2, 3) în funcţie de valorile TAS din intervalele indicate.

Ghidul american 2017 are o modalitate diferită atât de definire, cât şi de clasificare a HTA. Astfel, din punct de vedere al definiţiei, este considerată HTA valoarea tensiunii arteriale 2130 mmHg pentru TAS şi 280 mmHg pentru TAD[5]. Acest ghid se doreşte a fi mai simplu şi clasifică HTA în doar două stadii -

stadiul 1 (130-139/80-89 mmHg) şi stadiul 2 (2:140/90 mmHg), atrăgând probabil astfel atenţia că orice creştere a TA peste 140/90 mmHg creşte şi riscul de comp! icaţii.

TABELUL J. **Clasificarea TA măsurată în cabinet şi definiţia gradelor de HTA** (conform [3])

Categorie	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
Optimă	<120	şi	<80
Normală	120-129	şi/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	şi/sau	85-89
HTA grad 1	140-159	şi/sau	90-99
HTA grad 2	160-179	şi/sau	100-109
HTA grad 3	2 180	şi/sau	::::llO
HTA sistolică izolată	2:140	şi	<90

TAS = tensiune arterială sistolică, *TAD* = tensiune arterială diastolică

Din punct de vedere etiologic, HTA poate fi *esenţială (primară) şi secundară.* În peste 90-95% din cazuri, HTA este esenţială; nu există o cauză identificabilă, unică, responsabilă pentru creşterea valorilor TA.

EPIDEMIOLOGIE

Raportări din ultimii ani estimează un total de I, 13 miliarde adulţi cu HTA la nivel mondial în 2015[6]. Creşterea TA sistolice reprezintă cel mai important factor de risc pentru creşterea anilor de viaţă ajustaţi la dizabilitate (DALYs) într-o analiză recentă care a comparat numerosi factori comportamentali, de mediu, ocupaţi nali şi metabolici7. Organizaţia Mondială a Sănătătii estimează că ~ 40% din populaţia globul i suferă de HTA[8]. În România, prevalenţa HTA la populaţia adultă în anul 2012 era de 40,41%, aşa cum a rezultat din studiul SEPHAR II[9].

HTA reprezintă unul cei mai importanţi factori de risc pentru deces, complicaţiile acesteia fiind responsabile pentru 9,4 milioane (55%) din cele 17 milioane de decese anuale datorate bolilor CV. HTA este responsabilă pentru 45% dintre decesele de cauză cardiacă şi pentru 5l % dintre decesele datorate accidentelor vasculare cerebrale (AVC)8. Pe de altă parte, HTA constituie una dintre cele mai costeficiente patologii de tratat. De exemplu, scăderea TA se asociază cu o reducere de 35-40% a riscului de AVC şi de 20-25% a riscului de infarct miocardic (IM) şi de insuficienţă cardiacă (IC) LO_

ETIOPATOGENIE

Tensiunea arterială sistemică este rezultatul produsului dintre *debitul cardiac* (DC) şi *rezistenţa vasculară periferică* (RVP). Cauza hipertensiunii arteriale esenţiale nu este cunoscută, dar la apariţia sa contribuie o serie de mecanisme diverse, adesea intricate, care determină creşterea DC sau a RVP.

Factorii genetici implicaţi în HTA sunt dovediţi epidemiologic, HTA fiind mai frecventă în familiile de hipertensivi sau la gemenii monozigoţi. HTA esenţială este cu mare probabilitate o afecţiune poligenică, cu multiple subtipuri fenotipice şi genotipice. Fiecare genă are doar un mic efect asupra TA; genele sunt permisive, factorii de mediu fiind necesari în apariţia HTA. Trei forme rare de HTA au fost identificate ca fiind cauzate de anomalii monogenice: *hiperaldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi, sindromul Liddle* şi *excesul aparent de mineralocorticoizi*[11].

Din punct de vedere etiopatogenic, HTA este o boală heterogenă, în care sunt implicate mecanisme: neurale, renale, hormonale şi vasculare.

Mecanismele neurale, prin stimularea adrenergică şi diminuarea tonusului parasimpatic, au rol în iniţierea, menţinerea şi progresia unor forme de HTA. Factorii neurogeni au o pondere crescută la tineri hipertensivi, de unde şi efectul favorabil al tratamentului cu betablocante sau cu inhibitori adrenergici centrali. Implicarea mecanismelor neurale a fost demon-

strată şi la pacienţi obezi, cu sindrom de apnee în somn, în stadii incipiente ale diabetului zaharat (DZ) tip II, la pacienţi cu boală cronică de rinichi (BCR), cu insuficienţă cardiacă, în cazul pacienţilor trataţi cu inhibitori de calcineurină[12]. Afectarea autonomică este întâlnită şi la hipertensivii vârstnici, chiar atunci când HTA afectează selectiv doar tensiunea arterială sistolică[11].

Mecanismele renale implică alterarea capacităţii rinichiului de a elimina sarea în exces provenită din alimentaţie, frecvenţa HTA fiind mai mare la populaţiile consumatoare de sare. Eliminarea sodiului (Na^+) din organism se face pe cale renală, în funcţie de capacitatea funcţională a tubului contort distal şi a ansei Renie (acestea constituind sediul reabsorbţiei de sodiu), mecanism aflat sub controlul aldosteronului. La normotensivi, creşterea TA conduce la creşterea natriurezei şi reducerea volumului plasmatic. La hipertensivi, curba TA - natriureză este deplasată spre dreapta, aceeaşi cantitate de sare fiind eliminată la valori mai mari ale TA şi într-un timp mai îndelungat. Retenţia renală de Na^+ determină creşterea volemiei, creşterea DC şi creşterea consecutivă a TA sistolice. Distensia relativă a patului vascular, nivelul crescut de angiotensină şi de catecolamine, creşterea cantităţii de Na^+ în peretele vascular (fibra musculară netedă) conduc la creşterea RVP şi la HTA diastolică. Există variaţii în sensibilitatea la sodiu, unele persoane răspunzând la excesul de sodiu şi altele nu.

Mecanismele hormonale sunt reprezentate în principal de sistemul renină - angiotensină - aldosteron şi de sistemul bradikininelor.

Sistemul renină - angiotensină (SRA) joacă un rol central în patogenia HTA. Renina acţionează asupra angiotensinogenului produs la nivel hepatic, clivându-l în angiotensină I, transformată la rândul ei în angiotensină II sub acţiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Angiotensina II (Ang II) acţionează în patogenia HTA prin mai multe mecanisme: vasoconstricţie puternică prin acţiune directă pe muşchiul neted vascular; stimularea directă a secreţiei de aldosteron din corticosuprarenală; stimularea reabsorbţiei tubulare de Na^+ (direct sau prin intermediul aldosteronului); inhibarea secreţiei de renină; creşterea secreţiei de catecolamine; stimularea centrului setei, eliberarea de hormon antidiuretic; efect mitogen, de stimulare a hipertrofiei celulare[11, 12]. Acţiunea Ang II este mediată prin două tipuri de receptori: AT1 şi AT2. Efectele nefavorabile ale Ang II apar prin cuplarea cu receptorii AT1, în timp ce efectele stimulării receptorilor AT2 sunt benefice şi constau în vasodilataţie, inibarea proliferării, diminuarea fibrozei şi natriureză. Angiotensina II poate fi produsă la nivel tisular şi pe căi alternative independente de ECA, fiind implicată nu numai in patogenia HTA, ci şi a insuficienţei cardiace sau a aterosclerozei[12]. Sistemul renină - angiotensină are pondere diferită de la un individ la altul în patogenia HTA. Activitatea reninică plasmatică este scăzută în special la afro-americani, care au un răspuns terapeutic semnificativ mai redus la iniţierea terapiei cu inhibitori ai SRA. Deşi nivelul reninei plasmatice se corelează slab cu valorile TA, blocarea SRA, fie cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), fie cu blocanţi ai receptorilor AT1 (BRA) este dovedită extrem de eficientă în practica clinică, demonstrând importanţa acestui sistem.

Aldosteronul se descarcă din glanda suprarenală, având ca stimul Ang II şi este implicat în retenţia hidrosalină prin receptorii de la nivel renal, dar şi în potenţarea acţiunilor Ang II mediate de receptorii AT1, conducând la creşterea inflamaţiei vasculare, a stresului oxidativ, a disfuncţiei endoteliale, a sintezei de colagen în fibroblaştii cardiaci şi a apoptozei miocitelor cardiace. Efectele proinflamatorii şi profibrotice se manifestă mai ales în condiţii patologice.

Sistemul kalikrein - kinine este un sistem vasodilatator plasmatic, constând dintr-o serie de proteaze (kalikreine) care eliberează kininele din kininogen. Asupra kininogenului sin-

tetizat la nivel hepatic acţionează kalicreina, formând bradikinina (BK) vasodilatatoare; aceasta este degradată sub acţiunea enzimei de conversie (cunoscută şi sub numele de kininază II, aceeaşi implicată şi în sinteza Ang II) în peptide inactive. Bradikinina are multiple efecte benefice: vasodilataţie, stimularea diurezei, inhibarea adeziunii şi agregării plachetare, inhibarea proliferării celulelor musculare netede (CMN), inhibarea remodelării tisulare, creşterea activităţii fibrinolitice endogene. Beneficiul tratamentului antihipertensiv cu IECA este dublu, scăzând acţiunea angiotensinei II şi crescând bradikinina plasmatică vasodilatatoare prin scăderea degradării ei.

Mecanismele vasculare implicate atât în patogenia cât şi în progresia HTA sunt: disfuncţia endotelială, remodelarea vasculară, rigiditatea arterială.

Disfuncţia endotelială se caracterizează prin afectarea vasodilataţiei normale, datorită incapacităţii endoteliului de a sintetiza oxid nitric (NO). Acest fapt a fost dovedit pentru diferite segmente vasculare şi pentru stimuli diferiţi care eliberează NO, pacienţii hipertensivi având un răspuns vasodilatator redus, independent de gradul afectării structurale vasculare. Alterarea vasodilataţiei mediate de NO poate contribui la remodelarea vasculară anormală. Este însă dificil de precizat dacă disfuncţia endotelială este cauza sau consecinţa HTA. Endotelina 1 are un efect vasoconstrictor puternic şi de durată şi este considerată unul dintre factorii care contribuie la creşterea tonusului vascular în HTA.

Remodelarea vasculară constă într-o serie de modificări structurale şi funcţionale ce se produc la nivelul arterelor mari, mici şi microcirculaţiei şi care contribuie la progresia HTA. Tipic, la hipertensivi creşte grosimea mediei în raport cu diametrul lumenului vascular. Sunt descrise două tipuri de remodelări: remodelarea eutrofică (la nivelul arterelor mici creşte raportul medie/lumen fără a creşte şi aria de secţiune a mediei, consecinţa fiind creşterea RVP) şi remodelarea hipertrofică (la nivelul arterelor mari apare hipertrofia musculaturii netede vasculare, creşterea grosimii parietale, creşterea rigidităţii arteriale; creşte raportul între grosimea parietală şi lumenul vascular prin creşterea ariei de secţiune parietală şi reducerea diametrului luminal) [11].

Rigiditatea arterială este caracteristică în special HTA sistolice izolate ce apare mai ales la vârstnici. Creşterea rigidităţii se însoţeşte de creşterea velocităţii undei pulsului, scăderea TAO şi creşterea presiunii pulsului (PP). Rigiditatea arterială crescută implică ca unda anterogradă ce pleacă de la cord să ajungă mai rapid în punctele de reflexie din periferia arborelui arterial, astfel încât unda reflectată (retrogradă) ajunge să se sumeze cu următoarea undă anterogradă în sistolă (şi nu în diastolă, aşa cum apare la subiectul normal).

În etiopatogenia HTA sunt implicaţi şi o serie de **factori legaţi de stilul de viaţă:** obezitatea, sindromul de apnee în somn, hiperinsulinismul şi rezistenţa la insulină, hiperuricemia, sedentarismul, consumul de alcool în cantităţi mari, fumatul.

DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Diagnosticul de HTA implică mai multe etape: măsurarea valorilor TA; anamneza; examenul obiectiv; investigaţiile de laborator; evaluarea afectării organelor ţintă; evaluarea riscului CV global.

MĂSURAREA VALORILOR TA

TA poate fi măsurată de medic sau de către asistentă, în cabinet sau la spital, poate fi măsurată de către pacient acasă sau se poate utiliza monitorizarea automată pe 24 ore.

Măsurarea TA la cabinet

Diagnosticul corect de HTA se bazează pe măsurarea tensiunii arteriale în condiţii standardizate [13]. Manşeta tensiometrului va fi obli-

gatoriu adaptată la grosimea braţului (manşeta standard are 12-13 cm lăţime şi 35 cm lungime). Se efectuează trei măsurători separate la interval de 1-2 min şi măsurători adiţionale dacă primele două citiri diferă cu > 10 mmHg; TA se înregistrează ca media ultimelor două citiri. Măsurarea se face la ambele braţe la prima vizită; dacă diferenţa este peste 10 mmHg, se va considera valoarea cea mai mare. De reţinut însă că o diferenţă semnificativă a TAS între braţe (> 15 mmHg) este asociată cu un risc CV crescut, cel mai probabil datorită bolii vasculare ateromatoase[3]. TA se va măsura la membrele inferioare când se suspicionează o coarctaţie de aortă. Este necesară măsurarea TA în ortostatism la 1 min şi la 3 min după ridicarea în picioare la toţi pacienţii la prima vizită pentru a exclude hipotensiunea ortostatică şi ulterior la pacienţii peste 65 ani, la diabetici sau la pacienţii cu alte afecţiuni în care aceasta ar putea apărea mai frecvent. Hipotensiunea ortostatică este definită ca o reducere a TAS cu >20 mmHg sau a TAD cu > 10 mmHg în decurs de 3 minute de la schimbarea poziţiei şi este asociată cu un risc crescut de mortalitate şi evenimente CV. Evaluarea incorectă a TA în cabinet poate conduce la o clasificare inexactă, la supraestimarea HTA şi la un tratament inutil.

Pentru diagnostic sunt necesare măsurători repetate pe o perioadă mai mare de timp în situaţia în care valorile TA sunt uşor crescute (cel puţin 2-3 vizite la interval de 2-3 săptămâni); dacă pacientul are TA sever crescută sau asociază evidenţa afectării organelor ţintă sau un profil de risc CV înalt sau foarte înalt, atunci diagnosticul se poate baza chiar pe un singur set de măsurători.

Monitorizarea automată a TA pe 24 ore (MATA)

MATA oferă informaţii superioare măsurării la cabinet a TA: profilul tensional pe întreaga perioadă a monitorizării, profilul diurn şi nocturn, informaţii legate de variabilitatea zi-noapte a valorilor TA, creşterea matinală a TA, înlăturarea efectului de „halat alb", evaluarea răspunsului la tratament[13]. Astfel, se consideră că MATA are valoare prognostică superioară, corelându-se mai strâns cu afectarea de organ ţintă mediată de hipertensiune şi cu riscul de evenimente ulterioare, în special coronariene sau cerebrale fatale şi non-fatale[3]. Monitorizarea automată a TA a devenit obligatorie pentru confirmarea HTA rezistente; alte indicaţii mai speciale se referă la: evaluarea pacienţilor cu sindrom de apnee în somn, la gravide, la pacienţi cu variabilitate mare a valorilor TA măsurate la cabinet (în cadrul aceleiaşi vizite sau la vizite succesive). Principalele dezavantaje ale metodei constau în disponibilitatea încă limitată şi în gradul de discomfort pe care îl poate induce. Noţiunea de Holter TA este eronată şi nu trebuie utilizată.

TA la monitorizarea ambulatorie este de obicei mai redusă decât cea măsurată la cabinet, conform ghidului ESC/ESH 2018, valorile normale prin această metodă fiind <130 mmHg pentru TAS şi <80 mm Hg pentru TAD[3] (Tabelul 2). În funcţie de profilul circadian, pacienţii pot prezenta diferite patternuri la MATA: „dipper" (TA nocturnă scade cu ≥ 10% faţă de TA diurnă), „non-dipper" (TA nocturnă nu scade), „dipper inversat" („reverse dipper"; TA nocturnă chiar creşte, patern asociat cu o creştere substanţială a riscului), „dipper extrem" („extreme dipper" scăderea TA nocturnă >20% faţă de TA diurnă). De reţinut că TA nocturnă este un predictor mai puternic pentru evenimente CV decât TA diurnă.

TABELUL 2. **Valorile pentru definirea HTA în funcţie de tipul măsurătorii [conform (3)]**

	TAS mmHg		TAD mmHg
TA la cabinet	≥140	şi/sau	≥90
MATA pe 24 ore	≥130	şi/sau	2:80
Media diurnă	≥135	şi/sau	2:85
Media nocturnă	≥120	şi/sau	2:70
TA la domiciliu	≥135	şi/sau	2:85

TA - tensiune arterială; *MATA* – monitorizarea automată a tensiunii arteriale

Monitorizarea la domiciliu a TA (MOTA)

TA la domiciliu este considerată media tuturor măsurătorilor efectuate cu un monitor semiautomat, validat, timp de cel puţin 3 zile, dar preferabil pentru 6-7 zile consecutive înaintea fiecărei vizite la clinică, dimineaţa şi seara, în poziţie şezândă; la fiecare sesiune ar trebui efectuate două citiri, la 1-2 minute interval. Comparativ cu TA măsurată în cabinetul medical, valorile MDTA sunt de obicei mai scăzute şi pragul de diagnostic pentru HTA este mai jos, fiind consideraţi hipertensivi cei cu valori 135/85 mmHg (echivalent cu TA în cabinetul medical 140/90 mmHg) (Tabelul 2)[3], I[3].

Comparativ cu TA măsurată standard la cabinet, MDTA este ieftină şi disponibilă pe scară largă, oferă date mai reproductibile, este mai strâns legată de afectarea de organ ţintă mediată de HTA şi prezice mai bine morbiditatea şi mortalitatea CV[14], [3]. Principalul dezavantaj este că MDTA nu oferă informaţii asupra profilului nocturn.

Monitorizarea valorilor TA în afara cabinetului medical a permis individualizarea unor profiluri tensionale particulare I[3], [3]:

• *HTA de „halat alb"* - TA este crescută în cabinetul medical, dar este normală când este măsurată prin MATA, MDTA sau ambele. Prevalenţa acestei forme de HTA atinge 30-40% din populaţie[3]. Este mai frecventă odată cu înaintarea în vârstă, la femei şi la nefumători. Pacienţii cu HTA de „halat alb" au o activitate adrenergică crescută, o prevalenţă mai mare a factorilor de risc metabolic, leziuni cardiace şi vasculare asimptomatice mai frecvente şi un risc mai crescut pe termen lung pentru DZ şi progresie către HTA susţinută 15.

• *HTA mascată* - TA este normală în cabinetul medical, dar este crescută când este măsurată prin MDTA sau MATA. Poate fi decelată la = 15% din pacienţii cu TA normală în cabinetul medical 15, prevalenţa ei fiind mai mare în anumite situaţii: tineri, bărbaţi, fumători, nivel crescut de activitate fizică, consumatori de alcool, anxioşi şi cu muncă stresantă. Obezitatea, diabetul, BCR, TA normal înaltă în cabinetul medical şi istoricul familial de HTA sunt, de asemenea, asociate cu o prevalenţă crescută a HTA mascate I5.

• *Adevărata normotensiune* - atât măsurătorile TA în cabinetul medical, cât şi cele în afara cabinetului sunt normale.

• *HTA susţinută* - valori ale TA anormale indiferent de metoda folosită pentru măsurare.

Tensiunea centrală (aortică)

TA centrală (aortică) reprezintă presiunea de la nivelul rădăcinii aortei; aceasta poate fi determinată prin mai multe tehnici care utilizează în general programe bazate pe măsurarea TA periferice. Uneori, valoarea TA centrale este diferită de valoarea TA brahiale datorită, în mare parte, influenţei rigidităţii arteriale. Unele studii şi meta-analize au arătat că, la pacienţii hipertensivi, TA centrală prezice evenimentele CV, existând un efect diferit al medicamentelor antihipertensive la nivel central faţă de nivelul brahial al TA. Ca recomandare de ghid, determinarea TA centrale poate fi luată în considerare, dar nu este indicată în evaluarea clinică de rutină a hipertensivului[3], reprezentând în continuare un domeniu deschis cercetării.

ANAMNEZA, EXAMENUL OBIECTIV, INVESTIGAŢIILE DE LABORATOR

Anamneza trebuie să ofere informaţii despre[3], II, [16]:

- durata HTA;
- valorile TA actuale dar şi din trecut;
- antecedentele heredo-colaterale de HTA, boală CV, AVC sau boală renală;
- prezenţa altor factori de risc CV;
- evaluarea stilului de viaţă - condiţia fizică, variaţiile greutăţii, dieta, consumul de tutun şi alcool, folosirea de droguri recreaţionale (cocaină, amfetamine), istoricul somnului (sforăit, apnee, informaţii obţinute şi de la partener), impactul oricărui tratament asupra funcţiei sexuale;

- utilizarea altor agenţi terapeutici care pot creşte TA: estrogeni în doze mari, corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, decongestionante nazale, anorexigene, medicaţie naturistă;

- prezenţa altor afecţiuni (inclusiv neoplazii) şi medicaţia utilizată în tratamentul acestora;

- istoricul ţintit pentru identificarea unor potenţiale cauze secundare de hipertensiune;

- la femei - istoricul sarcinilor, al utilizării contraceptivelor orale, istoricul de menopauză şi de folosire a terapiei de substituţie hormonală; HTA anterioară în sarcină sau pre-eclampsie;

- terapia antihipertensivă prezentă/anterioară - agenţi, doze, eficienţă, reacţii adverse, aderenţă;

- alţi factori personali, familiali şi de mediu care pot influenţa TA şi rezultatele tratamentului;

- documente medicale anterioare.

Examenul obiectiv

Examenul fizic are rolul de a identifica factorii de risc adiţionali (documentarea obezităţii), posibilele cauze de HTA secundară, afectarea de organe ţintă mediată de HTA (AOTMH) sau semne ale altor comorbidităţi. Paşii examenului clinic se adaptează în funcţie de pacient şi de judecata clinică. Determinarea TA se va face aşa cum s-a prezentat anterior, inclusiv compararea TA între braţe (cel puţin o dată). Tuturor pacienţilor hipertensivi trebuie să li se determine frecvenţa cardiacă în repaus, menţinerea acesteia peste normal având semnificaţia unui risc CV crescut. Pentru identificarea semnelor de AOTMH se recomandă: palparea şi auscultaţia inimii şi a arterelor carotide, palparea arterelor periferice, examinarea neurologică şi evaluarea statusului cogmtIv, examenul fundului de ochi. Semnele care sugerează leziune de organ sunt:

- cord - aritmii, galop ventricular, stază pulmonară, stază sistemică (edeme, jugulare turgide);

- artere periferice - reducerea sau absenţa pulsului periferic, asimetria acestuia, răceala extremităţilor, prezenţa de leziuni tegumentare datorită ischemiei;

- creier - sufluri carotidiene, deficite senzoriale sau motorii;

- retină - anomalii la examenul fundului de ochi.

Semnele care orientează către HTA secundară sunt: pete cafe-au-lait de neurofibromatoză la inspecţia pielii - feocromocitom; creşterea dimensiunilor rinichilor - boală polichistică renală; sufluri la nivelul arterelor renale - HTA renovasculară; comparaţie între pulsul radial şi cel femural - coarctaţia de aortă; semne de boală Cushing, boală tiroidiană sau acromegalie[3], [16].

Investigaţiile de laborator

Investigaţiile de rutină pentru evaluarea pacienţilor hipertensivi se regăsesc în Tabelul 3.

TABELUL 3. **Teste de rutină indicate la pacienţii hipertensivi** [conform (3)]

Teste de laborator de rutină
Hemoglobină şi/sau hematocrit
Glicemie ă jeun şi HbAlc
Lipide serice: colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol
Trigliceride serice
Sodiul şi potasiul seric
Acid uric seric
Creatinina serică şi **RFG**
Teste sanguine pentru funcţia hepatică
Analiza urinii: examinare microscopică; proteinurie prin testare urinară rapidă (tip dipstick) sau, ideal, raportul albumină/creatinină urinară
ECG cu 12 derivaţii

HbA 1c - hemoglobina glicozilată; *RFG* - rata de filtrare glomerulară; ECG - electrocardiograma

Datorită importanţei pe care o are AOTMH în determinarea riscului CV global, aceasta trebuie evidenţiată şi prin alte investigaţii în afara celor de rutină; indicaţiile se regăsesc în Tabelul 4.

TABELUL 4. **Evaluarea pentru leziuni de organ ţintă mediate de hipertensiune** [adaptat după (3)]

Teste screening de bază pentru AOTI\1H	Indicaţii şi interpretare
ECG cu 12 derivaţii	Screening pentru HVS şi alte posibile anomalii cardiace; determinare frecvenţă cardiacă şi ritm
Raport albumină/ creatinină urinară	Decelarea albuminei
Creatinină serică şi RFG	Decelarea unei posibile boli renale
Examen fund de ochi	Decelarea retinopatiei hipertensive, în special la pacienţii cu HTA grad 2 sau 3
Screening mai detaliat pentru AOTMH	**Indicaţii şi interpretare**
Ecocardiografie	Evaluarea structurii şi funcţiei cardiace atunci când aceste informaţii influenţează decizia terapeutică
Doppler artere carotide	Prezenţa plăcilor de aterom sau a stenozelor carotidiene, în special la pacienţii cu boală cerebro-vasculară sau boală vasculară cu orice altă localizare
Ecografie abdominală şi examinare Doppler	• Evaluarea dimensiunilor şi structurii renale; exclude obstrucţia de tract urinar • Evaluarea aortei abdominale pentru dilataţii anevrismale sau boală vasculară • Evaluarea glandelor suprarenale pentru a exclude un adenom sau un feocromocitom (CT sau RM pentru examinare detaliată) • Doppler al arterelor renale pentru determinarea prezenţei bolii renovasculare, în special în prezenţa asimetriei renale
PWV	Indicator al rigidităţii arteriale şi al aterosclerozei subiacente
1GB	Screening pentru boala arterială periferică
Teste funcţionale cognitive	Evaluarea funcţiei cognitive la pacienţii cu simptome sugestive pentru afectare cognitivă
Imagistică cerebrală	Pentru evaluarea leziunilor cerebrale ischemice sau hemoragice, mai ales la pacienţii cu istoric de boală cerebrovasculară sau declin cognitiv

AOTMH - afectarea de organ ţintă mediată de hipertensiune; *RFC* - rata de filtrare glomerulară; *CT* - computer tomografie; RM - rezonanţă magnetică; PWV - velocitatea undei pulsului; *IGB* - indicele gleznă-braţ

AFECTAREA ORGANELOR ŢINTĂ

Afectarea organelor ţintă mediată de hipertensiune se referă la modificările structurale sau funcţionale de la nivelul arterelor sau organelor ţintă (inimă, vase de sânge, creier, ochi şi rinichi) produse de creşterile TA şi reprezintă un indicator de boală CV preclinică sau asimptomatică. AOTMH este frecventă în hipertensiunea severă şi de lungă durată, dar poate fi întâlnită şi în HTA uşoară şi moderată cu evoluţie îndelungată. Unele forme de AOTMH sunt reversibile la medicaţia antihipertensivă, mai ales dacă aceasta se instituie precoce, dar, în cazul HTA de lungă durată, afectarea poate deveni ireversibilă în pofida controlului valorilor TA3. Şi în acest caz, însă, terapia antihipertensivă poate întârzia progresia suplimentară a afectării de organ, reducând astfel riscul acestor pacienţi.

Cordul şi HTA

Afectarea cardiacă mediată de HTA constă în: dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), afectarea funcţiei diastolice a ventriculului stâng (VS), apariţia complicaţiilor coronariene, dilatarea atriului stâng (AS), risc crescut de aritmii (în special de fibrilaţie atrială), risc crescut de insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie prezervată (ICFEp) şi insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă (ICFEr).

Afectarea cardiacă reprezintă expresia răspunsului adaptativ al inimii la creşterea postsarcinii, asociată cu rezistenţa vasculară sistemică crescută. Creşte grosimea pereţilor ventriculului stâng şi masa miocardică, iar diametrul cavităţii se menţine normal sau chiar scade. Creşterea colagenului interstiţial determină rigidizarea miocardului, care se destinde mai greu, afectând funcţia diastolică (umplerea ventriculară), în timp ce funcţia sistolică se menţine mult timp normală. Astfel, la efort pot apărea fenomene de insuficienţă ventriculară stângă, prin creşterea presiunii telediastolice în VS, transmisă retrograd în circulaţia pulmonară. După ani de zile de evoluţie a unei HTA severe necontrolate, poate apărea dilatarea ventriculară şi alterarea fracţiei de ejecţie.

Hipertrofia ventriculară stângă determină creşterea necesităţilor de oxigen prin modificarea raportului capilare/masă irigată (numărul de capilare miocardice nu creşte odată cu hipertrofia miocitelor) şi ischemie consecutivă predominant în zona subendocardică, apărând astfel dureri toracice de tip anginos. Pacientul hipertensiv face, de asemenea, mai frecvent boală coronariană ischemică (BCI) şi infarct miocardic, prin ateroscleroza accelerată a coronarelor epicardice [1]. Prezenţa HVS agravează prognosticul prin riscul crescut aritmic şi de moarte subită.

Afectarea cardiacă poate fi detectată prin examen clinic, electrocardiogramă sau imagistic.

Electrocardiograma (ECG) cu 12 derivaţii trebuie să facă parte din examinarea de rutină a tuturor pacienţilor hipertensivi. Pe ECG se poate detecta HVS, cele mai frecvente criterii de diagnostic fiind redate în Tabelul 6. Nu este o metodă extrem de sensibilă pentru detecţia HVS, astfel încât, atunci când detaliile legate de structura şi funcţia cardiacă pot influenţa deciziile terapeutice, se recomandă folosirea ecocardiografiei. Pe lângă HVS, prezenţa paternului de tip „strain" pe ECG (inversarea undelor T în special în derivaţiile I, aVL, VS, V6, asociată cu subdenivelarea punctului J şi a segmentului ST) este asociată cu risc CV crescut[3].

Modificările ECG la hipertensivi se pot ameliora sau pot chiar reveni la normal după terapie, regresia HVS asociindu-se cu o probabilitate mai mică de evenimente CV [11].

Ecocardiografia bidimensională reprezintă o metodă mai sensibilă şi mai specifică decât ECG în identificarea HVS şi în predicţia riscului CV, contribuind astfel la o stratificare mai exactă a riscului global şi la alegerea terapiei. Aprecierea ecocardiografică transtoracică a masei VS reprezintă cea mai utilizată metodă clinică non-invazivă de diagnostic a HVS. Ecocardiografia oferă, de asemenea, informaţii legate de geometria VS, volumul atriului stâng, dimensiunile rădăcinii aortei, funcţia sistolică şi diastolică a VS. Valorile recomandate pentru definirea HVS ecocardiografic se regăsesc de asemenea în Tabelul 6; alţi parametri importanţi în evaluarea ecocardiografică a pacientului hipertensiv sunt redaţi în Tabelul 5.

TABELUL 5. **Parametri ecocardiografici importanţi în evaluarea hipertensivului** [după (3)]

Parameteri	Formulă de calcul	Prag
Geometrie concentrică a VS	**GRP (RWT)**	c::0.43
Dimensiunea VS	Diametrul telediastolic VS/înalţime (cm/m)	>3.4 (bărbaţi)
		>3.3 (femei)
Dimensiune **AS** (eliptic)	Volumul AS/ înălţime^2 (mL/m^2)	>18.5 (bărbaţi
		>16.5 (femei)

GRP = grosimea relativă a peretelui ventricular *(RWT* = relative wall thickness); *VS* = ventricul stâng; *AS* = atriul stâng.

Geometria anormală a VS este frecvent asociată cu disfuncţie diastolică, care poate fi evaluată suplimentar prin studii ce combină fluxul transmitral cu Doppler tisular. Pacienţii hipertensivi prezintă frecvent dimensiuni crescute ale AS, modificarea fiind asociată cu evenimentele CV nefavorabile şi cu apariţia fi-

brilaţiei atriale (FiA)3. Evaluarea pentru HTA secundară trebuie să includă şi fereastra ecografică suprasternală pentru identificarea coarctaţiei de aortă.

Ecocardiografia transtoracică tridimensională este o metodă mai fiabilă, în special pentru masa VS, volume, fracţia de ejecţie şi are reproductibilitate superioară faţă de ecocardiografia bidimensională; are însă validare prognostică inferioară. *Rezonanţa magnetică* cardiacă reprezintă „gold standardul" pentru cuantificarea anatomică şi funcţională cardiacă3. În final, alegerea unei anumite metode imagistice depinde de modalitatea de prezentare clinică a pacientului, de disponibilitatea metodei şi de experienţa locală.

Alte metode de explorare a afectării cardiace sunt monitorizarea Holter pe 24 ore şi testarea la efort, decizia de efectuare a acestora fiind impusă de simptomatologia pacientului.

Vasele de sânge şi HTA

La hipertensivi, vasele mari sunt afectate datorată procesului accelerat de ateroscleroză, în special la nivelul aortei şi a ramurilor principale (cerebrale, renale, coronare, splanhnice), având drept consecinţă apariţia mai frecventă a evenimentelor vasculare acute. Stenoza aterosclerotică a arterelor renale poate adăuga un mecanism renovascular peste o HTA esenţială. O altă modificare întâlnită în HTA constă în scăderea rezistenţei vasului la nivelul plăcilor de aterom, cu dilatare locală consecutivă, în special la nivelul aortei, unde determină anevrisme aortice.

Vasele mici (arterele de calibru mediu şi arteriolele) sunt afectate prin hipertrofia celulelor musculare netede din perete, cu îngroşarea şi remodelarea acestuia, determinând scăderea diametrului şi creşterea RVP. În HTA malignă, cea mai severă formă de HTA, marca histologică este reprezentată de necroza fibrinoidă (zone de necroză ischemică şi fibroză consecutivă), cu slăbirea rezistenţei vasului şi formarea de microanevrisme care se pot rupe. Aceste modificări apar la nivel cerebral, renal, retinian, în microcirculaţia miocardică - organe ţintă pentru HTA 11.

Afectarea vasculară la pacientul hipertensiv poate fi detectată prin examinarea ultrasonografică a arterelor carotide, determinarea velocităţii undei pulsului şi a indicelui gleznă-braţ.

Examinarea ultrasonografică a arterelor carotide cuantifică grosimea intimă-medie (GIM) şi/sau prezenţa plăcilor de aterom. O valoare a GIM >0,9 mm este considerată anormală, iar prezenţa unei plăci se defineşte printr-o GIM 21,5 mm sau printr-o creştere focală în grosime de 0,5 mm sau cu 50% din GIM înconjurătoare. Modificările carotidiene se corelează cu riscul CV3.

Velocitatea undei pulsului (PWV) reprezintă metoda „gold standard" pentru evaluarea rigidităţii arteriale şi constă în determinarea noninvazivă a vitezei undei pulsului carotido-femural. O valoare a PWV > 10 m/s semnifică o alterare semnificativă a funcţiei aortice la un hipertensiv de vârstă medie. PWV are o valoare predictivă independentă pentru mortalitatea de orice cauză, mortalitatea CV, evenimentele coronariene şi cerebrale la pacienţii hipertensivi3.

Indicele gleznă-braţ (IGB) scăzut reprezintă un alt marker al afectării vasculare. Un IGB <0,9 indică prezenţa bolii arteriale periferice (BAP) şi, implicit, a unui grad mai avansat de ateroscleroză. Indicele gleznă-braţ are valoare predictivă pentru evenimente ulterioare, fiind asociat cu o rată crescută de evenimente coronariene şi de mortalitate CV la 10 ani3.

Rinichiul si hipertensiunea

Rinichiul reprezintă unul din organele ţintă frecvent afectate la pacientul hipertensiv, HTA fiind a doua cea mai frecventă cauză de boală cronică de rinichi (BCR), după diabetul zaharat. HTA poate fi considerată atât o cauză cât şi o consecinţă a bolii renale cronice şi reprezintă unul dintre factorii de prognostic nefavorabil atât cardiovascular, cât şi renal.

Identificarea afectării renale la pacientul hipertensiv se bazează pe *determinări ale creatininei serice, ale ratei de filtrare glomerulară estimate* (RFGe) sau pe evidenţierea *micro- sau macroalbuminuriei.* Se recomandă ca evaluarea funcţiei renale să se facă în funcţie de RFGe, calculată după formula CKD-Epidemiology Collaboration, după formula MDRD sau în funcţie de clearance-ul la creatinină calculat după formula Cockroft-Gault[3]. O RFGe <60 ml/min/1,73 m^2 este semnificativă pentru boala renală cronică stadiul 3, în timp ce o RFG < 30 sau <15ml/min/1,73 m^2 indică boală renală stadiul 4 sau 5. Aceste formule de calcul sunt utile în special în detectarea afectării renale uşoare, când pacientul îşi păstrează încă o valoare serică normală a creatininei.

Pentru cuantificarea excreţiei urinare de albumină, metoda preferată este raportul albumină/creatinină (ACR) dintr-o probă de urină (preferabil din urina de dimineaţă). Un ACR 30-300 *mglg* sau 3.4-34 mg/mmol sau o valoare a microalbuminuriei (MAU) 30-300 mg/24 ore sunt sugestive pentru afectare subclinică renală. Reducerea progresivă a RFGe şi creşterea albuminuriei indică degradarea treptată a funcţiei renale, ambele reprezentând factori de predicţie independenţi şi adiţionali pentru creşterea riscului CV şi pentru progresia BCR[17].

Ghidurile actuale recomandă determinarea creatininei serice, estimarea RFG şi evaluarea proteinuriei prin ACR la toţi pacienţii hipertensivi, iar în cazul BCR diagnosticate, repetarea acestora cel puţin anual[3]. De reţinut că testarea tip dipstick (cu bandă urinară rapidă) negativă nu exclude albuminuria, spre deosebire de un ACR normal.

Creierul şi hipertensiunea

Afectarea mediată de HTA la nivel cerebral se regăseşte în principal sub două forme: pe de-o parte, complicaţiile aterosclerozei accelerate, incluzând infarctele cerebrale; pe de altă parte, leziunile vaselor mici, incluzând hemoragia intracerebrală, infarctele lacunare, leziunile substanţei albe (considerate marker precoce silenţios de afectare cerebrală).

Leziunile vasculare specifice hipertensivilor sunt cele de necroză fibrinoidă, situate în peretele arterial, care conduc la formarea de anevrisme miliare saculare (Charcot-Buchard), localizate în special în putamen, talamus, punte, cerebel, zone subcorticale. Necroza fibrinoidă conduce la ocluzie arterială şi constituirea de infarcte lacunare, iar ruptura micilor anevrisme saculare, în cazul creşterilor acute ale TA, la hemoragii intracerebrale. În plus, pot apărea hemoragii subarahnoidiene prin rupturi ale anevrismelor sacciforme congenitale situate în jurul poligonului Willis. Hipertensivul are un risc de a dezvolta AVC de 6 ori mai mare faţă de pacientul normotensiv, în special la întreruperea bruscă a tratamentului antihipertensiv, la fumători şi la cei cu vârsta <55 de ani[11]. Există însă şi numeroase dovezi de eficienţă a terapiei antihipertensive, atât în prevenţia primară a AVC, cât şi în reducerea recurenţei acestuia.

Evaluarea afectării neurologice în HTA implică:

- *computer tomografia cerebrală* - procedura standard pentru diagnosticul unui AVC, fiind investigaţia de elecţie în hemoragiile intracerebrale; dezavantaj - nu evidenţiază ischemia imediat după producerea ocluziei arteriale;
- *rezonanţa magnetică* - metodă superioară CT, putând identifica leziunile ischemice în numai câteva minute după producere; varianta FLAIR (fluid-attenuation inversion recovery) este mai sensibilă decât CT-ul în diagnosticul infarctelor cerebrale silenţioase, majoritatea fiind mici şi profunde (infarcte lacunare); dezavantaj - nu se poate efectua pe scară largă datorită disponibilităţii încă reduse şi costurilor ridicate;
- *angioCT sau angioRM* - oferă informaţii vasculare cu rezoluţie înaltă asupra circulaţiei extracraniene şi intracraniene, fără riscul cateterizării arteriale; dezavantaj - disponibilitate redusă şi costuri ridicate;

- *angiografia cerebrală* - rămâne procedura standard;

- *Doppler-ul carotidian* - efectuat adesea ca investigaţie vasculară iniţială;

- *testele de evaluare cognitivă* - indicate în special în evaluarea clinică a hipertensivilor vârstnici sau a celor cu istoric sugestiv de deteriorare cognitivă.

Principalele complicaţii neurovasculare care pot fi întâlnite la pacienţii hipertensivi sunt: hemoragia intracerebrală, hemoragia subarahnoidiană, accidentul ischemic tranzitor, infarctul cerebral, encefalopatia hipertensivă. Infarctele lacunare, microsângerările şi leziunile substanţei albe, modificări întâlnite frecvent în populaţia generală şi a căror incidenţă creşte cu vârsta şi cu prezenţa HTA, se asociază cu un risc crescut de AVC, declin cognitiv şi demenţă [11]. HTA are un impact nefavorabil asupra cogniţiei, iar demenţa post-AVC reprezintă o problemă clinică semnificativă. La nivel cerebral, se produce alterarea morfologică a substanţei albe cerebrale, proces cunoscut sub denumirea de *leucoaraioză.* Leucoaraioza, modificare evidenţiabilă la CT sau RM ca o „rarefiere" a substanţei albe periventriculare, stă la baza tulburărilor cognitive şi de memorie care conduc în final la *demenţa vasculară* întâlnită la marii hipertensivi.

Retina şi HTA

Modificările circulaţiei retiniene sunt asemănătoare celor cerebrale, fiind determinate de afectarea circulaţiei retiniene, atât hipertensivă, cât şi aterosclerotică. *La examenul fundului de ochi* sunt descrise patru stadii ale retinopatiei hipertensive, în funcţie de gravitatea modificărilor vasculare. Primele două stadii *(I* - îngustarea arterelor retiniene focală sau generalizată; *II* - îngroşarea peretelui arteriolar şi semnul încrucişării arterio-venoase Salus-Gunn) sunt nespecifice, fiind prezente şi în ateroscleroza nehipertensivă a vaselor retiniene; nu există o dovadă clară că acestea au o valoare prognostică semnificativă. Stadiile *III* (decelarea de hemoragii retiniene, microanevrisme, exudate dure sau vătoase) şi *IV* (prezenţa edemului papilar, caracteristic encefalopatiei hipertensive) indică retinopatie hipertensivă severă, având o valoare predictivă înaltă pentru mortalitate[3].

Fotografia digitală a retinei reprezintă o metodă superioară de investigare a afectării oculare în HTA, utilizată, în prezent, în special în cercetare.

În concluzie, AOTMH reflectă severitatea şi durata acesteia. Evaluarea AOTMH este recomandată atât în evaluarea iniţială a pacientului hipertensiv, cât şi în timpul tratamentului, cu scopul aprecierii eficienţei terapiei în regresia afectării sau în încetinirea progresiei.

EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR TOTAL

HTA apare rar izolat, de cele mai multe ori asociindu-se cu alţi factori de risc majori, situaţie care conduce la multiplicarea riscului CV. De aceea, în cazul pacienţilor hipertensivi este recomandată evaluarea riscului CV total, adică probabilitatea de a dezvolta un eveniment CV pe o perioadă definită de timp (de exemplu pe 10 ani). Factorii care influenţează riscul cardiovascular la pacienţii cu hipertensiune arterială se regăsesc în Tabelul 6.

TABELUL 6. **Factorii care influenţează riscul CV la pacienţii cu HTA** [adaptat după (3)]

Caracteristici demografice şi parametri de laborator
Sexula (bărbaţi >femei)
Vârsta[a]
Fumatul (actual sau fost fumător)[a]
Colesterolul total[a] şi HOL-Colesterolul
Acidul uric

Diabetul zaharat
Supraponderalitatea sau obezitatea
Istoricul familial de boală CV prematură (bărbaţi <55 ani şi femei <65 ani)
Istoricul familial sau parental de HTA cu debut precoce
Menopauza cu debut precoce
Stilul de viaţă sedentar
Factorii psiho-sociali şi socio-economici
Frecvenţa cardiacă (valori în repaus >80 bătăi/min)
AOTMH asimptomatică
Rigiditate arterială: Presiunea pulsului (la vârstnici) >60 mmHg PWV carotido-femural >10 m/s
HVS ECG (indicele Sokolow-Lyon >35 mm sau R în aVL 11 mm; produsul CornelI >2440 mm·ms sau voltajul Cornell (SV3+RaVL) >28 mm la bărbaţi sau >20 mm la femei)
HVS ecocardiografic [index masă VS: B >50 g/m2.7; F >47 g/m$^{2.7}$ (înălţime în m$^{2.7}$); BSA standardizat poate fi folosit pentru pacienţii normoponderali; masa VS/BSA g/m2 >115 (B) şi >95 (F)]
Microalbuminurie (30-300 mg/24 h) sau ra ort albumină/creatinină urinară crescut (30-300 mg/g; 3.4-34 mg/mmol) (preferabil din urina de dimineaţă)
BCR moderată cu RFGe 30-59 mL/min/1.73 m^2 sau BCR severă cu eRFG <30 mL/min/1.73 m2 [b]
Indice gleznă-braţ <0.9
Retinopatie avansată: hemoragii sau exudate, edem papilar
Boală CV sau renală manifestă
Boală cerebro-vasculară: accident vascular ischemic, hemoragie cerebrală, AIT
BCI: infarct miocardic, angină, revascularizare miocardică
Prezenţa plăcilor ateromatoase imagistic
Insuficienţă cardiacă, inclusiv ICFEp
Boală arterială periferică
Fibrilaţie atrială

PWV = velocitatea undei pulsului; *AOTMH* = afectare de organ ţintă mediată de hipertensiune; *HVS* = hipertrofie ventriculară stângă; *B* = bărbaţi; *F* = femei; *BSA* = suprafaţa corporală; *BCR* = boală cronică de rinichi; *RFGe* = rată de filtrare glomerulară estimată; *AIT* = accident ischemic tranzitor; *BCI* = boală coronariană ischemică; *ICFEp* = insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie prezervată.

a Factorii de risc CV incluşi în sistemul SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).
b Proteinuria şi RFGe scăzută sunt factori de risc independenţi.

Termenii de risc scăzut, mediu, înalt şi foarte înalt se referă la riscul de eveniment CV fatal sau non-fatal la 10 ani. În cazul pacienţilor hipertensivi cu risc foarte înalt (cei cu boală CV documentată clinic sau neechivocă imagistic) nu mai este necesară estimarea formală a riscului CV pentru a determina nevoia tratamentului HTA sau a altor factori de risc CV. Pentru ceilalţi hipertensivi, este recomandată estimarea riscului CV la 10 ani utilizând sistemul SCORE3, 18. Această estimare ar trebui completată cu evaluarea leziunilor de organ ţintă mediate de HTA care pot, de asemenea, creşte riscul CV chiar şi atunci când sunt asimptomatice.

Există anumiţi factori care pot modifica riscul CV estimat prin sistemul SCORE; aceştia sunt importanţi în special la pacienţii cu risc estimat scăzut sau moderat care poate creşte astfel şi poate influenţa deciziile tera-

peutice. Aceşti factori sunt: deprivarea socială; obezitatea; sedentarismul; stresul psihosocial, inclusiv epuizarea fizică; istoricul familial de boală CV prematură (<55 ani la B şi <60 ani la F); boli autoimune sau alte boli inflamatorii; afecţiuni psihiatrice majore; tratamentul infectiei cu virusul imunodeficientei umane; fibriiaţia atrială; hipertrofia ven'triculară stângă; boala cronică de rinichi; sindromul de apnee în somn[3].

Impactul progresiei stadiilor bolii asociate hipertensiunii (de la necomplicată la boală asimptomatică sau boală manifestă), în funcţie de diferitele grade de HTA şi de prezenţa factorilor de risc CV, a AOTMH sau a comorbidităţilor, este ilustrat în Figura 1.

La pacientul hipertensiv, evaluarea riscului CV global este importantă pentru stabilirea momentului optim de iniţiere a terapiei, a intensităţii acesteia şi a ţintelor terapeutice.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Scopul principal al tratamentului antihipertensiv este acela de a preveni afectarea organelor ţintă mediată de HTA şi implicit de a reduce riscul CV de evenimente fatale şi nonfatale pe termen lung. Meta-analizele trialurilor clinice randomizate au demonstrat că o scădere cu ~10 mmHg a TAS sau cu ~5 mmHg a TAO este asociată cu reducerea semnificativă a tuturor evenimentelor CV majore cu până la ~20%, a tuturor cauzelor de mortalitate cu ~10-15%, a AVC cu până la ~35%, a evenimentelor coronariane cu până la ~20% şi a IC cu ~40%19,[20]_Aceste scăderi relative ale riscurilor se menţin indiferent de valorile iniţiale ale TA, de nivelul de risc CV, de prezenta comorbidităţilor, vârstă, sex sau etnie[3]. În cazul pacienţilor cu AOTMH există dovezi pentru încetinirea progresiei sau chiar regresia afectării sub tratament adecvat, cu beneficii semnificative asupra morbidităţii şi mortalităţii CV.

Iniţierea terapiei antihipertensive

Decizia de iniţiere a tratamentului trebuie să ţină seama atât de nivelul valorilor TA, cât şi de riscul CV global al fiecărui pacient. Modificările stilului de viaţă se vor aplica tuturor pacienţilor, indiferent de gradul HTA şi

Stadial bolii laipu1euive	Alţi factori de ruc AOnm ci boali	Grad TA(11ul1Ba)			
		©ormalinalta TAS 130-139 TADSH9	Gradul I TAS 140-159 TAD90-99	Gradul 2 TAS 160-179 TAO 100-109	Gradul 3 TAS? ISO TAD©IIO
Sl.ldtul 1 (o«omphca.lA)	Fără alţi factori de risc	Rnc lc\z\11	Rise seăzut	lwc:modcnt	Risc innh
	I .au 2 faeton mc	R i s c © t	Risc moderat	Risc moderat inalt	Risc innh
	©3 factoc1 mc	Rile modcnt	Risc moderat inalt	Risc in.1lt	Risc innlt
Stadiul 2 (boa.Il as1mp1omatica)	AOnfii. BCR grad) sau d©bct ulw-at l\riaf«wcdc otgan	Risc moderat inalt	Risc inalt	Risc în.alt	Risc inah ©pe fomc inah
Stadiul 3 (boală manifestă)	© C \ ' © 1 n h m. BCR grad ? 4 s.u d©bct ulw-at cu af«wc de oc-pn	Risc foarte înalt	Risc fomc in.'llt	Risc foanc inah	Ri©c foarte in,"llt

Figura 1. - Estimarea riscului CV la pacientul hipertensiv în funcţie de clasificarea stadiilor HTA, a valorilor TA, prezenţei factorilor de risc CV, AOTMH sau comorbidităţilor [după (3)).
AOTMH = afectare organe ţintă mediată de hipertensiune; *BCR* = boală cronică de rinichi; *CV* = cardiovascular; *TAS* = tensiune arterială sistolică; *TAD* = tensiune arterială diastolică.

de factorii de risc asociaţi, inclusiv celor cu TA normal-înaltă. În general, este recomandat ca terapia farmacologică să fie iniţiată înainte de afectarea organelor ţintă sau înainte ca aceasta să devină ireversibilă sau să apară evenimente. În funcţie de gradul hipertensiunii, Ghidul European de HTA din 2018[3] recomandă:

- la pacienţii cu HTA grad 2 sau 3 - tratamentul medicamentos să fie iniţiat imediat şi concomitent cu modificările stilului de viaţă, având ca obiectiv controlul TA în ~3 luni;
- la pacienţii cu HTA grad 1 - abord diferit în funcţie de risc: la pacienţii cu risc înalt sau foarte înalt şi boală CV, afectare renală sau AOTMH, tratament medicamentos imediat, simultan cu modificările stilului de viaţă; la pacienţii cu risc moderat-scăzut, fără boală CV: renală sau AOTMH, medicaţie după 3-6 lum de schimbare a stilului de viaţă, dacă valorile TA nu sunt controlate;
- la pacienţii cu TA normal-înaltă (130-139/85-89 mmHg) - tratamentul poate fi luat în considerare atunci când riscul este foarte înalt datorită bolii CV, în special a BCI.

Pragurile valorilor TA recomandate pentru iniţierea tratamentului antihipertensiv (pentru TA măsurată în cabinet) depind mai ales de vârstă şi mai puţin de comorbidităţi. Astfel:

• la adultii între 18-65 ani - pragul pentru iniţierea terapiei este TAS 2'.140 mmHg şi TAD 2'.90 mmHg, indiferent că aceştia au HTA necomplicată sau complicată;

• la categoria de vârstă 65-79 ani - se menţin aceleaşi praguri, cu iniţierea terapiei la TA 2'.140/90 mmHg, dacă tratamentul este bine tolerat;

• la pacienţii coronarieni sau cu AVCIAIT în antecedente (cu risc foarte înalt) - tratamentul poate fi luat în considerare chiar de la TA normal-înaltă (TAS 130-139 mmHg) pentru categoriile de vârstă 18-65 şi 65-79 ani;

• la pacienţii vârstnici, 2'.80 ani, cu o condiţie fizică bună, tratamentul antihipertensiv şi modificările stilului de viaţă sunt recomandate când TAS 2'.160 mmHg;

• tratamentul antihipertensiv poate fi considerat şi la pacienţii vârstnici fragili, dacă acesta este tolerat.

Valorile ţintă ale TA

Ultimul Ghid European de HTA din 2018 recomandă[3]:

• principalul obiectiv al tratamentului trebuie să fie scăderea TA <140/90 mmHg pentru toţi pacienţii, iar dacă tratamentul este bine tolerat, ţinta ar trebui să fie în jur de 130/80 mmHg sau mai mică la majoritatea pacienţilor (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă A);

• la pacienţii trataţi, cu vârste <65 ani, se recomandă ca TAS să fie scăzută până la 120-129 mmHg la majoritatea acestora; pentru cei cu risc mic-moderat dovezile sunt mai reduse;

• la pacienţii cu vârste 2'.65 ani care primesc medicaţie antihipertensivă, se recomandă ca TAS ţintă să fie în intervalul 130-139 mmHg, cu monitorizarea atentă a efectelor adverse. Valorile TA sunt recomandate pentru pacienţii din orice grupă de risc CV, cu sau fără boală CV;

• TAD ţintă <80 mmHg ar trebui luată în considerare la toti hipertensivii, indiferent de risc.

Schimbarea ţintelor în ghidul actual se bazează pe analizele post hoc ale studiilor clinice randomizate şi mai ales pe două meta-analize recente ale rezultatelor trialurilor disponibile[19, 20]. Scăderea intensivă a valorilor ţintă ale TA pentru toţi pacienţii trebuie privită însă si în contextul creşterii riscului de non-adere tă la tratament datorită efectelor adverse, ceda ce ar putea declanşa, parţial sau complet, limitarea beneficiului adiţional al scăderii riscului CV[3]. Trebuie acordată atenţie şi consecvenţei controlului TA; variabilitatea acesteia de la o vizită la alta se asociază cu creşterea riscului CV şi a celui de afectare renală, protecţia fiind superioară atunci când variabilitatea intervizite este mai redusă[3].

TRATAMENTUL NON-FARMACOLOGIC

Adoptarea unui stil de viaţă sănătos previne sau întârzie apariţia HTA, contribuie la

scăderea valorilor TA, la reducerea necesarului de medicaţie antihipertensivă şi a riscului CV[3]. La pacienţii cu HTA grad 1 şi risc moderat-scăzut sau la cei cu TA normal-înaltă, modificarea stilului de viaţă poate fi suficientă pentru a preveni sau a întârzia nevoia de terapie medicamentoasă. La pacienţii cu HTA grad 2 sau 3, terapia non-farmacologică poate spori eficienţa terapiei medicamentoase. Un inconvenient major al schimbării stilului de viaţă este persistenţa slabă în timp[3]. De aceea, schimbările trebuie aplicate gradat, modificările prea multe şi prea drastice putând descuraja pacientul şi determinându-l să nu le accepte.

Măsurile de stil de viaţă recomandate care şi-au dovedit eficienţa în reducerea TA şi a riscului CV global al pacientului hipertensiv sunt: *reducerea aportului de sare* sub 5 grame/zi; consumul moderat de alcool - la bărbaţi < 14 unităţi/săptămână, la femei <8 unităţi/săptămână (1 unitate = 125 ml vin sau 250 ml bere); *dieta de tip DASH* constând în consum crescut de fructe şi legume proaspete, peşte, nuci şi acizi graşi nesaturaţi (ulei de măsline), reducerea consumului de grăsimi saturate, consum redus de carne roşie, consum de lactate degresate; *scăderea în greutate* în cazul pacienţilor supraponderali şi *menţinerea unei greutăţi corporale ideale* (IMC 20-25 kg/m^2) şi a unei circumferinţe abdominale optime (pentru bărbaţi <102 cm şi pentru femei <88 cm); *activitatea fizică regulată* constând în antrenament de tip aerobic, cel puţin 30 minute de exerciţiu de intensitate moderată, de 5-7 ori pe săptămână; *renunţarea la fumat* şi îndrumarea către un program de renunţare la tutun. Toate aceste măsuri de stil de viaţă reprezintă indicaţii de ghid cu dovezi puternice[3].

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

Studiile clinice au adus dovezi incontestabile că scăderea valorilor tensionale per se reduce evenimentele CV fatale şi non-fatale, indiferent de agentul utilizat. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanţii de receptori ATI ai angiotensinei II (BRA), beta-blocantele, blocantele de canal calcic (BCC) şi diureticele (tiazidice şi tiazidice-like) sunt clase de medicamente dovedite eficiente în reducerea valorilor TA. Efectele benefice dincolo de scăderea TA atribuite unei anumite clase de agenţi antihipertensivi se datorează, cel mai probabil, acţiunii cât mai precoce în continuum-ul CV, de exemplu protecţia împotriva afectării subclinice de organe ţintă mediată de HTA, prevenţia condiţiilor clinice asociate cu risc crescut (diabet zaharat, boală cronică de rinichi, fibrilaţie atrială). Meta-analizele ultimilor ani[19, 20] au arătat diferenţe între clasele de medicamente pentru anumite obiective urmărite (de exemplu, prevenţie inferioară pentru AVC în cazul beta-blocantelor, prevenţie mai redusă a IC pentru BCC). Cu toate acestea, evenimentele majore şi mortalitatea CV au fost similare pentru tratamentul bazat pe terapia iniţială cu toate cele 5 clase de antihipertensive, astfel încât acestea constituie baza alegerilor. Asocierea altor clase - agonişti alfa adrenergici centrali, vasodilatatoare directe, antagonişti ai receptorilor mineralocorticoizi, deşi eficientă, se însoţeşte de reacţii adverse mai frecvente şi este rezervată cazurilor cu HTA rezistentă. Clasele de medicamente antihipertensive pot fi folosite în monoterapie sau în combinaţii pentru iniţierea sau menţinerea tratamentului antihipertensiv, cu menţiunea că fiecare clasă prezintă anumite avantaje şi anumite limite, care permit însă individualizarea terapiei în funcţie de particularităţile fiecărui pacient şi de judecata clinică.

Strategia terapeutică în HTA

Studii recente au demonstrat că numai 40% dintre pacienţii cu HTA sunt trataţi, iar dintre aceştia numai 35% au valori ale TA controlate <140/90 mmHg[3]. Dificultatea de obţinere a controlului se corelează mai frecvent cu câteva aspecte: inerţia medicului sau a tratamentului (eşecul de creştere a dozelor), aderenţa pacientului la tratament (asociată cu risc CV crescut în diverse studii)[3], folosirea insu-

ficientă a terapiei combinate, complexitatea strategiilor terapeutice curente (rata de non-aderenţă fiind direct proporţională cu numărul de tablete recomandat). Luând în considerare aceste aspecte, autorii Ghidului European de HTA 2018 sugerează că cea mai eficientă strategie terapeutică pentru controlul tensional este una care: încurajează folosirea *combinaţiilor terapeutice* la majoritatea pacienţilor; permite folosirea terapiei cu *combinaţii în doză fixă* (CDF) într-o singură tabletă cu scopul îmbunătăţirii aderentei la tratament; urmează un *algoritm de trata'ment simplu,* pragmatic, cu folosirea terapiei cu CDF ca terapie iniţială pentru majoritatea pacienţilor, cu câteva excepţii[3].

Toate cele cinci clase majore de medicaţie antihipertensivă pot fi combinate între ele, cu excepţia IECA + BRA (combinaţie fără beneficii suplimentare, dar cu o rată semnificativ mai mare a efectelor adverse). Multe dintre combinaţii sunt disponibile într-o singură tabletă, într-o varietate de doze, fiind facilitate astfel atât simplificarea terapiei, cât şi creşterea progresivă a dozei. Combinaţiile terapeutice care includ un IECA sau un BRA plus un BCC sau diuretic tiazidic/tiazidic-like sunt complementare pentru că atât BCC, cât şi diureticele activează SRA, acţiune ce va fi contracarată de combinaţia lor cu un IECA sau un BRA. Utilizarea combinaţiilor are şi avantajul unor reacţii adverse mai reduse (de exemplu, edeme gambiere la BCC, hipopotasemie la diuretic). Beta-blocantele în combinaţie sunt indicate pentru situaţii clinice specifice: angină, post IM, IC cronică cu fracţie de ejecţie redusă, controlul frecvenţei cardiace, ca alternativă la IECA sau BRA la femeile tinere care plănuiesc o sarcină sau sunt însărcinate.

Studiile sugerează că o CDF formată din 2 medicamente controlează TA la aproximativ 2/3 dintre pacienţi[3]. Dacă TA rămâne peste nivelul dorit, este indicat să intensificăm tratamentul la combinaţia formată din 3 medicamente: de obicei, un blocant al SRA (IECA sau BRA), un BCC şi un diuretic, o CDF de trei agenţi oferind un control al TA la peste 80% dintre pacienţi[3]. În situaţia în care TA rămâne totuşi necontrolată şi cu această combinaţie triplă, pacientul este încadrat ca având HTA rezistentă, după ce au fost însă excluse cauzele secundare de HTA[16] şi aderenţa slabă la tratament, iar lipsa de control a fost confirmată (măsuratori repetate la cabinet, MATA şi MOTA). Opţiunile terapeutice la aceşti bolnavi includ: adăugarea unei doze mici de spironolactonă (25-50 mg/zi) sau, dacă aceasta nu este tolerată, a unui alt diuretic (amilorid/tiazidic/tiazid-like/diuretic de ansă la pacientii cu afectarea functei renale cu RFGe <30 mV *mini* l. 73 m^2), a unui' beta-blocant, alfa-blocant, agent cu acţiune centrală sau rareori a minoxidilului[3].

Algoritmul terapeutic al HTA este redat în Figura 2. El se bazează pe câteva recomandări cheie[3]:

- iniţierea tratamentului la majoritatea pacienţilor cu o CDF bazată pe 2 medicamente;
- combinaţia preferată este reprezentată de un blocant SRA (IECA/BRA) + BCC/diuretic;
- beta-blocantul în combinaţie reprezintă o alternativă dacă există o indicaţie specifică;
- monoterapia este indicată la: pacienţii cu HTA grad I cu risc scăzut, cu TAS <150 mm Hg; pacienţi cu TA normal-înaltă şi risc crescut; la pacienţi vârstnici, taraţi;
- utilizarea CDF cu 3 agenţi antihipertensivi (blocant al SRA + BCC + diuretic) dacă TA nu este controlată de CDF cu 2 medicamente;
- adăugarea spironolactonei în schemă pentru HTA rezistentă (dacă nu este contraindicată);
- utilizarea şi a altor clase de antihipertensive în cazurile rare în care HTA rămâne necontrolată cu tratamentele menţionate.

Strategia terapeutică ar trebui să se bazeze pe algoritmul mai sus menţionat (Figura 2) la majoritatea pacienţilor cu HTA necomplicată, dar este aplicabil şi majorităţii pacienţilor hipertensivi cu AOTMH, boli cerebrovasculare, diabet zaharat sau boală arterială periferică în

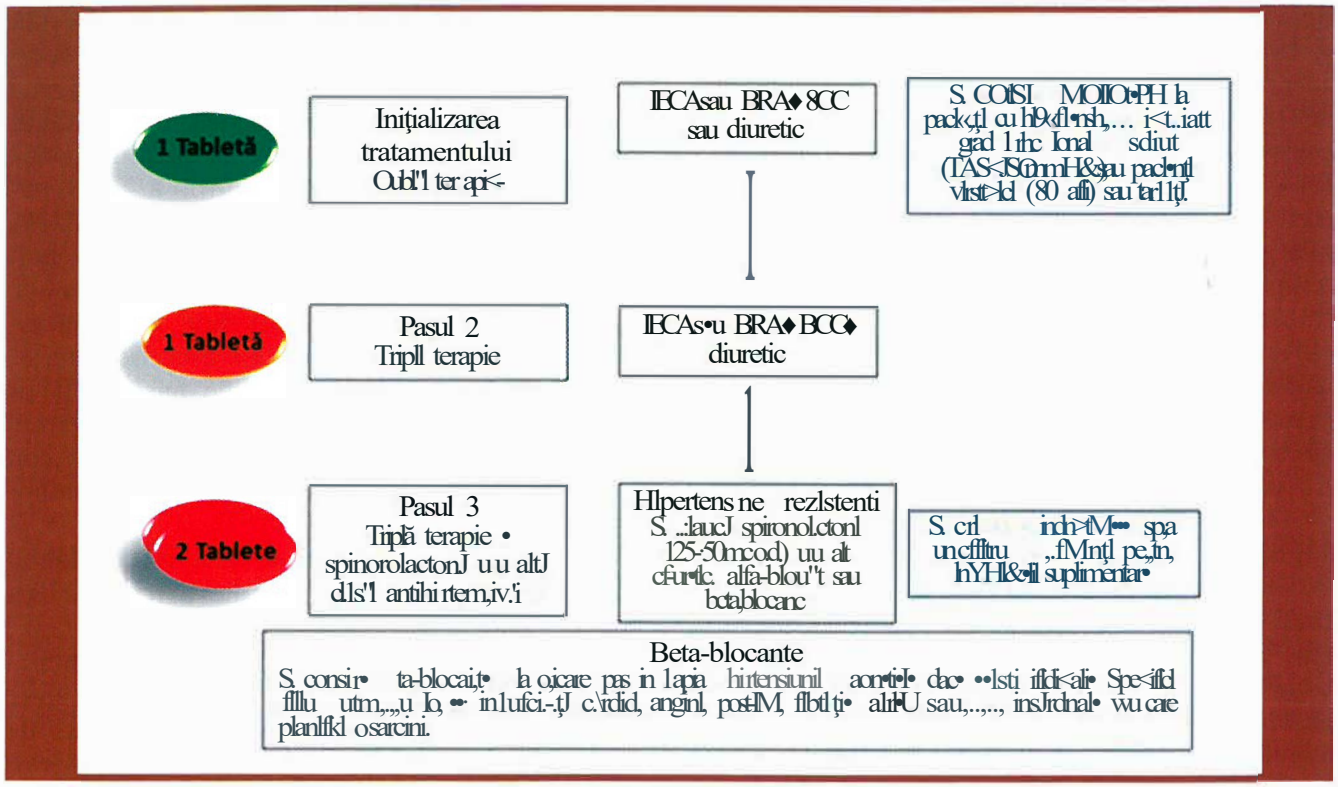


Figura 2. - Algoritmul terapeutic al HTA necomplicate, aplicabil şi majorităţii pacienţilor cu AOTMH, boli cerebovasculare, DZ sau BAP [după (3)].
JECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocanţi ai receptorilor de tip 1 ai angiotensinei II; *BCC* = blocant de canal calcic; *AOTMH* = afectare de organe ţintă mediată de hipertensiune; *IM* = infarct miocardic; *o.d.* = omnie die.

absenţa unor contraindicaţii ale medicamentelor antihipertensive. În prezenţa unor situaţii specifice, algoritmul se adaptează (de exemplu, beta-blocant în asociere încă de la început la pacienţii hipertensivi cu BCI, ICFEr, FiA; diuretic de ansă în BCR cu RFGe <30 ml/mini 1,73m^2 deoarece diureticele tiazidice/tiazidic-like sunt mai puţin eficiente sau ineficiente în această situaţie).

Tratamentul HTA bazat pe dispozitive medicale

La momentul actual, utilizarea terapiilor bazate pe dispozitive (de exemplu, stimularea baroreceptorilor carotidieni, denervarea renală, fistula arterio-venoasă) nu este recomandată de rutină în tratamentul HTA în afara studiilor clinice, până când nu vor exista dovezi despre siguranţa şi eficacitatea lor[3].

URMĂRIREA PACIENTULUI HIPERTENSIV

După iniţierea terapiei antihipertensive, pacientul trebuie revăzut pentru evaluarea controlului TA şi pentru aprecierea posibilelor efecte adverse. Terapia cu o CDF ar trebui să reducă TA în 1-2 săptămâni şi poate continua să reducă TA în următoarele 2 luni. Evaluarea iniţială ar trebui făcută în primele 2 luni şi frecvenţa evaluărilor ulterioare va depinde de severitatea HTA, de urgenţa cu care se doreşte obţinerea controlului şi de comorbidităţile pacientului. Odată ce ţinta TA este atinsă,

intervalul de timp între evaluări depinde de necesitatea monitorizării comorbidităţilor sau a funcţiei renale şi variază de la 3 la 12 luni.

BIBLIOGRAFIE

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-13.
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet 2014; 383: 1899-911.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021-3104.
4. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high BP in children and adolescents. J Hypertens 2016;34: 1887-1920.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS /APhA/ ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertens 2017;71: 1269-1324.
6. NCD Risk Factor Collaboration.Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017; 389:37-55.
7. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 195 countries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388:1659-1724.
8. World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent killer, global public health crisis. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO DCO WHD 2013. 2 eng.pdf.
9. Dorobanţu M, Daiabonţ-R, Ghiorghe S, et al. Hypertension prevalence and control in Romania at a seven-year interval. Comparison of SEPHAR I and II surveys. J Hypertens 2014, 32: 39-47.
10. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
11. Dorobanţu M. (sub redacţia). Compendiu de boli cardiovasculare. Ediţia a III-a, Editura Universitară Carol Davila Bucureşti, 2010 Dorobanţu M, Bădilă E. Capitolul XIII Hipertensiunea arterială primară, pg. 453-528 (ISBN: 978-973-708-499-6; ISBN 978-973-708-500-9).
12. Ginghină C. (sub redacţia). Mic tratat de cardiologie. Ediţia a II-a revăzută şi adăugită. Editura Academiei Române, Bucureşti, 2017. Capitolul 11. Beladan C, Popescu B, Botezatu S. Hipertensiunea arterială, pag. 239-266 (ISBN 978-973-27-2828-4).
13. Aursulesei V, Bădilă E, Bartoş D. (editori). Hipertensiunea arterială - de la practică la teorie, de la pacienţi la ghiduri. Editura Niculescu, Bucureşti, 2017. Capitolul 2. Japie C, Bădilă E. Metode de măsurare a tensiunii arteriale, pag 34-48 (ISBN: 978-606-38-01 16-7).
14. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. J Hypertens 2013;31:455-467; discussion 467-458.
15. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. Hypertension 2017;70:668-675.
16. Apetrei E (sub redacţia). Cardiologie clinică. Editura Medicală Callisto, Bucureşti, 2015. Capitolul 32. Bădilă E, Dorobanţu M. Hipertensiunea arterială secundară, pag. 662-682 **(ISBN** 978-606-8043-18-0).
17. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 160: 550-557.

18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention în clinica) practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinica) Practice (constituted by representatives of lO societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37: 2315-2381.
19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of CV disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 957-967.
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive BP lowering and different achieved BP levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016; 34: 613-622.

CAPITOLUL

17

Hipertensiunea arterială secundară

Definiţie; Principalele forme de hipertensiune arterială secundară 361
Hipertensiunea arterială de cauză renală 364
Hipertensiunea arterială de cauză cardiovasculară 370
Hipertensiunea arterială de cauză endocrină . 372
Hipertensiunea arterială de cauză medicamentoasă 376
Hipertensiunea arterială de cauză genetică. 376
Hipertensiunea arterială din sarcină 377
Bibliografie 380

DEFINIŢIE; PRINCIPALELE FORME DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ

Hipertensiunea arterială (HTA) secundară reprezintă aproximativ 5-15% din totalul cazurilor de HTA şi grupează acele forme considerate „curabile", întrucât odată cu înlăturarea cauzei, în unele cazuri, valorile tensionale se pot normaliza. Detecţia precoce a cauzei HTA şi intervenţia specifică asociată pot fi curative, mai ales în cazul pacienţilor tineri (exemplu: corecţia chirurgicală a coarctaţiei de aortă, angioplastia arterelor renale la pacienţii tineri cu displazie fibromusculară, corecţia chirurgicală a adenoamelor suprarenale etc). Intervenţia tardivă în cazul HTA secundare are o probabilitate mai scăzută de a fi curativă datorită modificărilor vasculare şi de la nivelul organelor ţintă, care întreţin valori tensionale crescute, cu necesitatea utilizării unei medicaţii antihipertensive şi după înlăturarea cauzei [1]. Principalele forme de HTA secundară sunt ilustrate în Tabelul 1.

TABELUL 1. **Cauze frecvente de HTA secundară** (după Ghidul ESC **2018**)[1]

Cauze	Prevalenţa	Simptome şi semne sugestive	Investigaţii
Sindromul de apnee în somn	**5-10%**	Sforăit, obezitate, cefalee matinală, somnolenţă diurnă	Scorul Epworth şi polisomnografie
Boală reno-parenchimatoasă	**2-10%**	Preponderent asimptomatică, diabetici, hematurie, proteinurie, nicturie, anemie	Creatinina plasmatică şi electroliţi, eGFR, bandeleta urinară pentru hematii şi proteine, raportul albumină/creatinină urinare, ecografie renală

TABELUL J. (continuare)

Cauze	Prevalenţa	Simptome şi semne sugestive	Investigaţii
Boală reno-vasculară			
Aterosclerotică	1-10%	Pacienţi vârstnici, ateroscleroză extinsă (boală arterială periferică), diabetici, fumători, edem pulmonar acut recurent, suflu abdominal	Ecografie Doppler de artere renate sau angio-CT sau angio-RM
Displazie fibromusculară		Pacienţi tineri, mai frecvent la femei, suflu abdominal	
Cauze endocrine			
Hiperaldosteronism primar	5-15%	Preponderent asimptomatic, slăbiciune musculară (rar)	Aldosteron şi renină plasmatice, raport aldosteron/renină, hipopotasemie
Feocromocitom	<1%	Simptome episodice (Cei „5 P"): HTA paroxistică, cefalee pulsatilă, transpiraţii, palpitaţii, paloare; TA oscilantă	Metanefrine plasmatice şi din urina/24 ore
Sindrom Cushing	<1%	Facies „în lună plină", obezitate centrală, atrofie tegumentară, vergeturi, diabet zaharat, consum cronic de steroizi	Cortizolul liber din urina/24 ore
Afecţiune tiroidiană (hiper- sau hipotiroidie)	1-2%	Semne şi simptome de hiper- sau hipotiroidie	TSH, FT4, FT3
Hiperparatiroidism	<1%	Hipercalcemie, hipofosfatemie	PTH, Ca^{2+}
Alte cauze			
Coarctaţia de aortă	<1%	Frecvent diagnosticată în copilărie sau adolescenţă, diferenţe TA (2:20/1 O mmHg) între membrele superioare şi inferioare şi/sau între braţul drept şi stâng, eroziuni subcostale pe radiografia toracică	Ecocardiografie

O clasificare didactică a HTA secundare este prezentată în Tabelul 2:

Orientarea către o eventuală HTA secundară poate fi sugerată de următoarele situaţii:

TABELUL 2. **Clasificarea HTA secundare** (modificat după[2], [3])

1) HTA de cauză renală:
a) *HTA renoparenchimatoasă:* - glomerulonefrită acută/cronică (primitivă sau secundară); nefropatii tubulare (pielonefrita cronică); nefropatii interstiţiale (exemplu: nefropatiile din colagenoze, diabet zaharat); tuberculoză renală; rinichi polichistic; HTA din insuficienţa renală cronică sau la hemodializaţi; HTA posttransplant renal; nefrita de iradiere; uropatia obstructivă. b) *Renovasculară* - întâlnită în leziuni ale arterei renale(AR): stenoză de obicei de natură aterosclerotică, displazie fibromusculară (congenitală), tromboză/embolie în AR, compresie extrinsecă pe AR, vasculite c) *Retenţie primitivă de sodiu:* sindromul Liddle, sindromul Gordon d) *Tumori renale* (exemplu: reninoame - tumori secretante de renină)
2) HTA de cauză endocrină:
a) *suprarenaliană:* - medulosuprarenală - feocromocitom (exces de catecolamine)

- corticosuprarenală - hiperaldosteronism primar (adenom Conn), sindromul Cushing, alte sindroame mineralocorticoide (în afară de aldosteron) *b) tiroidiană* - hipertiroidia *c) hipofizară* - acromegalia *d) paratiroidiană* - hiperparatiroidism
3) HTA hemodinamică cardiovasculară:
- coarctaţia de aortă; regurgitarea aortică severă; fistula arterio-venoasă; blocurile atrioventriculare de grad înalt; sindromul hiperkinetic betaadrenergic la tânăr.
4) HTA de cauză neurologică:
- tumori, leziuni cerebrale inflamatorii (encefalite), poliomielita, sindromul Guillan-Barré, porfiria acută, cvadriplegia, creşterea presiunii intracraniene.
5) HTA de cauză exogenă/medicamentoasă:
- post-tratament cu contraceptive orale, corticoterapie, antiinflamatorii nonsteroidiene, imunosupresoare, eritropoetină, inhibitori de monoaminoxidază, simpatomimetice; abuz de alcool, nicotină; intoxicaţii cu metale grele.
6) HTA sistolică izolată:
- regurgitare valvulară aortică; tireotoxicoză; fistulă arterio-venoasă; persistenţă de canal arterial; boala Paget; beri-beri; rigiditate aortică crescută.
7) Alte cauze biologice:
- sindromul de apnee în somn; HTA de sarcină; stresul acut (inclusiv chirurgical/perioperator, postresuscitare); hiperventilaţia psihogenă; hipoglicemia; arsuri; sevrajul etanolic; creşterea volumului vascular.

1) Pacienţii tineri (<40 ani) cu HTA grad 2 sau debutul hipertensiunii arteriale de orice grad în copilărie; *2)* HTA agravată brusc la un vechi hipertensiv controlat eficient cu tratament până la momentul respectiv (orientează spre o eventuală stenoză de AR de cauză ATS prin placă de aterom); *3)* HTA rezistentă la tratament; *4)* HTA severă (grad 3) sau o urgenţă hipertensivă; *5)* Prezenţa leziunilor extensive de organ ţintă datorate HTA; *6)* Circumstanţe clinice sugestive pentru sindrom de apnee în somn; *7)* Simptome sugestive pentru feocromocitom sau istoric familial al acestei afecţiuni; *8)* Caracteristici clinice sau biochimice sugestive pentru o cauză endocrină a HTA sau boală renală cronică; *9)* Context anamnestic sugestiv pentru o HTA secundară: - traumatism renal în antecedente - poate sugera o HTA renovasculară; - istoric de nefropatie glomerulară sau tubulară orientează către o HTA renoparenchimatoasă; - crize de HTA paroxistică asociată cu transpiraţii, tremurături, palpitaţii orientează spre un posibil feocromocitom; - consum de contraceptive orale - cauză frecventă de HTA la femei tinere. *10)* Context clinic sugestiv: de exemplu: decelarea la examenul fizic a suflurilor pe arterele renale orientează către o HTA renovasculară; prezenţa crampelor musculare asociate cu astenie marcată orientează către un adenom Conn; prezenţa unui suflu de regurgitare aortică permite interpretarea unui anumit profil tensional ca HTA secundară; prezenţa unui suflu cardiac asociată cu absenţa pulsului la arterele femurale orientează spre o coarctaţie de aortăl-6_

Examenul fizic şi contextul anamnestic vor orienta către explorările paraclinice ţintite, în vederea diagnosticului etiologic.

În funcţie de vârsta pacienţilor la diagnosticarea HTA, pot fi luate în considerare cele mai frecvente cauze de HTA secundară (Tabelul 3).

TABELUL 3. **Incidenţa şi cauzele frecvente de HTA secundară pe grupe de vârstă** (după Ghidul ESC 20181)

Grupul de \ârstă	Procent	Cauze frecvente
<12 ani	70-85%	• Afectare reno-parenchimatoasă • Coarctaţie de aortă • Boli monogenice
12-18 ani	10-15%	• Afectare reno-parenchimatoasă • Coarctaţie de aortă • Boli monogenice
19-40 ani	5-10%	• Afectare reno-parenchimatoasă • Displazie fibromusculară (femei) • Boli monogenice
41-65 ani	5-15%	• Hiperaldosteronism primar • Sindrom obstructiv de apnee în somn • Sindrom Cushing • Feocromocitom • Afectare reno-parenchimatoasă • Afectare reno-vasculară aterosclerotică
>65 ani	5-10%	• Afectare reno-vasculară aterosclerotică • Afectare reno-parenchimatoasă • Afecţiune tiroidiană

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE CAUZĂ RENALĂ

Hipertensiunea arterială de cauză renală poate fi reno-parenchimatoasă sau reno-vasculară.

HTA de cauză renoparenchimatoasă apare ca urmare a afectării uni- sau bilaterale a parenchimului renal. Reprezintă cauza cea mai frecventă de HTA secundară la adult (2-5% din cazurile de HTA [1]). Mecanismele patogenice prin care nefropatiile parenchimatoase produc HTA sunt multiple: ischemia renală cu activarea ulterioară a sistemului renină angiotensină aldosteron (SRAA) (este mecanismul comun în glomerulonefrita cronică, pielonefrita cronică, sclerodermia cu afectare renală, panarterita nodoasă); hipervolemia - consecinţa retenţiei de apă şi sare (mecanism comun în IRC); reducerea sintezei de către rinichi a substanţelor vasodilatatoare (PG, kinine); activarea simpatică excesivă - întâlnită, de obicei, la uremici; disfuncţia endotelială cu inhibarea consecutivă a eliberării de No1-5_

HTA renoparenchimatoasă recunoaşte multiple cauze, cea mai frecventă în prezent fiind reprezentată de nefropatia diabetică. Cel mai adesea se prezintă ca o HTA sistolo-diastolică, însă poate îmbrăca şi alură malignă, de pildă (ex. HTA din panarterita nodoasă). La pacienţii cu IRC în stadiul terminal, precum şi la hemodializaţii cronic, HTA reprezintă aproape o regulă, incidenţa acesteia şi a complicaţiilor sale fiind ridicată. Transplantul renal este urmat de apariţia HTA destul de frecvent în primul an, printre factorii favorizanţi fiind menţionat şi tratamentul cu ciclosporină. Rinichiul mic unilateral asociază HTA în 25% din cazuri. El poate avea drept cauze: pielonefrita cronică unilaterală, nefrita de iradiere, stenoza unilaterală de arteră renală sau poate fi congenital. Mecanismul de producere al HTA este ischemia renală cu activarea consecutivă a secreţiei de renină. Uropatia obstructivă (litiazică, cauzată de tuberculoză, fibroză retroperitoneală) se însoţeşte tardiv în evoluţie de HTA, odată cu producerea atrofiei renale cu scleroză glomerulară [1, 3-5].

Pentru confirmarea etiologiei renoparenchimatoase a HTA sunt necesare o serie de investigaţii paraclinice: - examenul sumar de urină - poate depista proteinuria/glicozuria, leucocituria, testul Addis, proba de concentraţie a urinii, ionograma serică şi urinară, hemoleucogramă, VSH (crescut în vasculite), funcţia renală (uree, creatinină, acid uric, clearance de creatinină). În funcţie de etiologia suspectată, aceste investigaţii vor fi completate cu: ASLO, imunelectroforeza, electroforeza proteinelor, celule lupice, anticorpi antinucleari, complement seric.

Dintre metodele imagistice sunt utile: ecografia renală (permite aprecierea dimensiunilor rinichilor, modificările de parenchim renal, depistarea rinichiului polichistic, a unor formaţiuni tumorale), urografie intravenoasă - dacă funcţia renală permite; examenul fundului de ochi (pentru aprecierea răsunetului HTA asupra circulaţiei cerebrale). În funcţie de ipoteza clinică de diagnostic, se va recurge la investigaţii speciale: ureteropielografie ascendentă, scintigrafie renală, puncţia biopsie renală (în absenţa contraindicaţiilor), examen computer tomografie etc.

Diagnosticul de HTA secundară renoparenchimatoasă este complex şi implică precizarea clară a tipului de nefropatie, gradul afectării funcţiei renale şi răsunetul HTA asupra organelor ţintă.

Abordarea terapeutică în HTA de cauză renoparenchimatoasă este adesea dificilă şi va ţine cont de tipul de nefropatie, gradul afectării renale şi, pe cât posibil, de mecanismul patogenic implicat în apariţia HTA. Tratamentul trebuie individualizat în funcţie de vârsta pacientului, comorbidităţi, riscul progresiei insuficienţei renale. Restricţia de sare şi tratamentul diuretic sunt de elecţie atunci când mecanismul HTA este hipervolemia, acestea contribuind şi la reducerea edemelor. Majoritatea acestor pacienţi necesită asocieri de 2 sau mai multe antihipertensive pentru controlul valorilor tensionale. În alegerea medicaţiei se va ţine cont şi de necesitatea reducerii albuminuriei, situaţie în care îşi găsesc utilitatea antagoniştii receptorilor sistemului renină angiotensină aldosteron l, 3-7.

HTA renovasculară este una dintre formele de hipertensiune arterială secundară, a doua ca frecvenţă în cadrul HTA secundare la adult, apărută ca urmare a unei relaţii de cauzalitate între valorile TA crescute şi prezenţa stenozei uni- sau bilaterale de arteră renală. Din punct de vedere fiziopatologic, HTA renovasculară este considerată o consecinţă clinică a activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Criteriul patogenic acceptat este cel de *„stenoză semnificativă hemodinamic* "1-7. Prevalenţa stenozei de arteră renală (SAR) creşte cu vârsta, fiind întâlnită la 7% dintre indivizii de peste 65 de ani. Este recunoscută asocierea acesteia cu boala coronariană (20% dintre pacienţi), cu boala aorto-iliacă (30% din cazuri) şi cu boala vasculară periferică (50% din cazuri) [1-7]. Criteriul pozitiv este reducerea diametrului arterei renale cu peste 60%, ceea ce corespunde cu o reducere a ariei lumenului cu aproximativ 85%. SAR semnificativă hemodinamic este responsabilă de apariţia celor două complicaţii majore ale bolii: hipertensiunea arterială renovasculară şi/sau alterarea parenchimului renal, structural şi funcţional, cu dezvoltarea insuficienţei renale cronice (IRC). O SAR de peste 60% nu produce decât rareori HTA renovasculară, dar produce mai frecvent, nu obligatoriu, ischemie renală cu alterare morfofuncţională [1-7]. După o perioadă de evoluţie de aproximativ 5 ani, SAR aterosclerotică semnificativă are următoarea evoluţie statistică: progresie în 51 % din cazuri, ocluzie în 3-16% din cazuri şi atrofie renală în 21 % din cazuri7-11. Există şi situaţii când, după revascularizarea renală, valorile TA nu se normalizează datorită consecinţelor parenchimatoase renale care au transformat hipertensiunea arterială din HTA reno-vasculară pură în HTA renoparenchimatoasă4-11.

Cauzele SAR pot fi sistematizate astfel:

- Stenoza arterei renale de natură aterosclerotică (prin placă de aterom) - este cea mai frecventă, afectează de regulă sexul masculin, apare la vârste înaintate; în acest caz, stenoza este localizată în treimea proximală a arterei renale, asociată uneori cu dilataţie poststenotică; poate coexista cu alte leziuni vasculare stenozante (carotide, arterele membrelor inferioare).

- Displazia fibromusculară a arterei renale - este mai frecventă la vârste tinere, mai ales la femei şi afectează de obicei 2/3 distale ale arterelor renale, putându-se prezenta, în funcţie de stratul afectat preponderent, ca fibrodisplazia mediei, perimedială, intimală (mai frec-

ventă la copii) sau subadventiceală. Poate fi întâlnită, de asemenea, în contextul unor boli de sistem (exemplu: sindrom Marfan).

- Cauze rare: tromboza şi embolia arterei renale, anevrisme arteriale, compresiuni extrinseci ale arterei renale prin tumori, fistula arterio-venoasă, coarctaţia aortei abdominale, aortita Takayasu, hipoplazia de arteră renală, vasculitele sistemice, neurofibromatoza, sindromul antifosfolipidic primar, stenoza de arteră renală postiradiere, microembolia cu cristale de colesterol [1·11].

Mecanismul patogenic al HTA renovasculare recunoaşte, în principal, activarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron (SRAA) cu particularităţi în funcţie de afectarea uni- sau bilaterală a arterei renale (şi, implicit, de funcţia rinichiului controlateral) [1-8] În cazul stenozei unilaterale de arteră renală, reducerea sub 50% a presiunii de perfuzie renală duce la hipersecreţie de renină de către rinichiul ischemiat (în această situaţie, HTA este renin - dependentă) şi activarea SRAA. Prin urmare, HTA renovasculară apare şi este întreţinută de 2 mecanisme: vasoconstricţia (datorată angiotensinei II) şi retenţia de apă şi sare (datorată aldosteronului). Există şi situaţii când pa-cienţi cu SAR iniţial nesemnificativă hemodinamic pot avea HTA persistentă, fapt explicat de existenţa leziunilor ateromatoase la nivelul vascularizaţiei intrarenale (etapă independentă de activarea SRA) [7].

În cazul stenozei bilaterale de arteră renală sau a stenozei de arteră renală pe rinichi unic, SRAA care este activat iniţial se asociază cu scăderea natriurezei în ambii rinichi, urmarea fiind hipervolemia. HTA este volum-dependentă în această situaţie, sensibilitatea la inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei fiind redusă [1-8].

Mecanismele fiziopatologice prin care apare insuficienţa renală (IR) în HTA renovasculară. Nefropatia ischemică presupune existenţa unei stenoze de arteră renală critice, peste 50% din lumen, bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic funcţional sau anatomic. Mecanismele incriminate în apariţia IR sunt multiple: *1)* hipoxia renală, mai ales la nivelul medularei, *2)* ischemia tubulară secundară vasoconstricţiei arteriolei eferente care conduce la leziuni tubulo-interstiţiale şi fibroză şi *3)* inflamaţia postischemică [5·8].

Diagnosticul de HTA renovasculară porneşte, evident, de la o suspiciune clinică care se bazează pe existenţa unor elemente anamnestice sau clinice sugestive. Pornind de la criteriile lui Zanchetti emise în 2001, actualmente există mai multe elemente clinice care, din punct de vedere practic, sunt considerate orientative către diagnosticul de HTA renovasculară [1, 5-8]. Acestea pot fi reprezentate de unul sau mai multe dintre următoarele *elemente de suspiciune clinică: 1)* HTA severă la copil sau adult tânăr fără factori de risc sau după vârsta de 50 de ani; *2)* HTA severă cu debut la orice vârstă; instalarea hipertensiunii severe de gradul II (>160/100 mmHg la pacienţi peste 55 de ani); *3)* Suflu sistolic/diastolic epigastric, subcostal sau pe flancuri; *4)* Evoluţia accelerată în timp scurt a unei HTA considerată iniţial esenţială; *5)* HTA şi afectarea inexplicabilă a funcţiei renale; *6)* Deteriorarea relativ bruscă a funcţiei renale la un hipertensiv; *7)* HTA refractară la tripla asociere medicamentoasă; *8)* Deteriorarea funcţiei renale ca răspuns la tratament cu IECA; *9)* Leziuni aterosclerotice extensive ale arterelor coronare, cerebrale şi periferice la un hipertensiv; *10)* Edem pulmonar acut recurent aparent fără cauză evidentă; *11)* Durere lombară cu debut acut în absenţa obstrucţiei ureterale [3-5, 8-10].

Alte elemente care pot orienta suspiciunea clinică sunt: coexistenţa altor factori de risc cardiovascular: fumat, dislipidemie, diabet, agravarea insuficienţei renale sub tratament antihipertensiv, apariţia sau agravarea insuficienţei renale după cateterism arterial, istoric familial negativ pentru hipertensiune, modificări severe ale fundului de ochi la un hipertensiv. Există, de asemenea, *date biologice* care ridică suspiciunea de HTA renovasculară: hipopotasemia în absenţa tratamentului diuretic, hiponatremia,

creşterea creatininei serice sub tratament cu IECA, rezerva alcalină crescută, proteinurie moderată, creşterea reninei plasmatice. Uneori, o diferenţă de peste 1,5 cm între diametrele longitudinale ale celor 2 rinichi la examenul ecografic, în contextul unor valori TA crescute pot ridica suspiciunea etiologiei renovasculare a acesteia *(suspiciunea imagistică)*[3-9].

Investigaţiile paraclinice au rolul de a confirma suspiciunea clinică (prin obiectivarea leziunii morfologice) şi de apreciere a consecinţelor funcţionale ale acestei leziuni. Actualmente, multe din aceste metode şi-au menţinut doar valoarea istorică, pe prim plan situându-se metodele non-invazive ce permit un diagnostic rapid şi de mare acurateţe.

Examenul Doppler al arterelor renale combinat cu ecografia renală permite evaluarea anatomică şi funcţională a arterelor renale. Este o metodă neinvazivă, ieftină, cu sensibilitate şi specificitate înalte, ce poate decela prezenţa stenozei de arteră renală[1-11]. Vizualizarea directă a arterelor principale este combinată cu măsurarea presiunii intrarenale şi a velocităţii. Permite totodată determinarea indicelui de rezistenţă la nivelul arterelor renale, care este de obicei crescut la pacientul hipertensiv la care s-au instalat leziunile de nefroangioscleroză hipertensivă. Creşterea vitezei sistolice maxime în arterele renale >180 emis şi un raport al vitezelor sistolice renale/aortică >3.5 sunt sugestive pentru stenoza de arteră renală. Un gradient translezional de presiune sistolică >15% poate reprezenta o indicaţie pentru angioplastie[5, 6, 11]. Ecografia-duplex are valoare predictivă pentru succesul angioplastiei renale; astfel, dacă indicele de rezistivitate în circulaţia intrarenală este mai mare de 0,8, se consideră că tensiunea arterială nu se va normaliza după angioplastie la 97% dintre pacienţi, iar, la 80% dintre subiecţi, funcţia renală nu se va ameliora[9-10].

Angiografia renală prin rezonanţă magnetică nucleară (cu gadolinium) permite vizualizarea arterelor renale şi depistarea cu acurateţe a stenozei de arteră renală, are o sensibilitate şi o specificitate înalte, este neinvazivă şi potenţial non-nefrotoxică[5, 6, 11].

Tomografia computerizată spirală cu angiografie CT - presupune utilizarea substanţei de contrast şi iradierea pacientului. Are o bună sensibilitate şi specificitate pentru diagnosticul stenozei de arteră renală, însă trebuie evitată la pacienţii cu insuficienţă renală cronică severă[5, 6].

Arteriografia renală selectivă este standardul de aur pentru confirmarea diagnosticului. Este utilizată, în prezent, la pacienţii cu suspiciune înaltă de stenoză de arteră renală la care explorările noninvazive nu au fost concludente. Permite şi depistarea arterelor renale accesorii. Metoda ajută la stabilirea indicaţiei terapeutice: astfel, stenozele critice (peste 75%) concentrice, unice au indicaţie de tratament intervenţional, în timp ce stenozele excentrice sau multiple se dirijează către abord chirurgical. Prezintă două riscuri importante: nefrotoxicitatea substanţei de contrast şi potenţialul risc de ateroembolism renal[7].

Alte metode de explorare paraclinică: Scintigrafia izotopică renală, urografia intravenoasă minutată - sunt rar utilizate în prezent. Scintigrafia renală (cu test de perfuzie după captopril) şi alte metode radio-izotopice nu conferă date anatomice. În schimb, prin evidenţierea clară a asimetriei de perfuzie, scintigrama conferă date de predictibilitate a vindecării HTA după revascularizare, cu o sensibilitate de 75% şi o specificitate de 90%. Scintigrama nu poate fi interpretată în caz de stenoze bilaterale de arteră renală şi nu poate fi aplicată în insuficienţa renală. Dintre metodele de evaluare radio-izotopică a fluxului renal, cele care folosesc tehneţiu-mertiotid sau tehneţiu-acid pentetic (DTPA) pot determina, cu destulă precizie, fluxul fracţionat pentru fiecare rinichi. Aceasta sugerează foarte clar eventuala ischemie, chiar în condiţii de SAR bilaterale[1-6, 11].

Metodele imagistice se vor completa cu *datele de laborator:*- activitatea reninei plasmatice (ARP) este crescută cu 50-80%; - tes-

tul renină-captopril are o sensibilitate şi specificitate de 75-100%; - determinarea activităţii reninei plasmatice şi, mai ales, a raportului ARP din vena renală de partea stenotică şi ARP din vena controlaterală, compară eliberarea de renină din fiecare rinichi; este utilă pentru pre-dicţia succesului unei revascularizări chirurgicale. Se consideră test pozitiv creşterea secre-ţiei de renină în rinichiul ischemic comparat cu rinichiul sănătos de 1,5 ori. Combinarea investigaţiilor creşte sensibilitatea şi specificitatea diagnosticului [1-7].

Evoluţia clinică. De regulă, stenozele ateromatoase de arteră renală au evoluţie lentă, asemănătoare cu boala aterosclerotică din alte teritorii arteriale (coronare, carotide, artere ale membrelor inferioare), manifestările clinice apărând după mulţi ani de evoluţie. Evoluţia stenozei este spre agravare şi apoi spre tromboză. Riscuri mai mari au stenozele semnificative hemodinamic, dar există şi factori proprii de evoluţie ai plăcii de aterom, inclusiv de natură genetică [1-8]. S-a constatat că aproximativ 15% dintre pacienţii cu stenoză de arteră renală moderată progresează spre un stadiu avansat, iar 10% dintre aceştia dezvoltă ocluzie completă a unei artere renale într-un interval de aproximativ 2 ani. Aproape o treime dintre pacienţii cu nefropatie ischemică şi boală cronică de rinichi moderată ajung la insuficienţă renală cronică terminală în mai puţin de 5 ani. Din punct de vedere clinic, stenoza de arteră renală determină, în evoluţie, agravarea hipertensiunii arteriale, apariţia sau accentuarea insuficienţei renale cu atrofia parenchimului renal restant. Stenoza renală bilaterală se poate complica cu insuficienţa cardiacă, cu edem pulmonar recidivant, reprezentând o cauză de mortalitate cardiovasculară [12-13]. Din acest motiv, abordarea terapeutică precoce trebuie să devină o prioritate, înainte de afectarea ireversibilă a organelor ţintă. De asemenea, apariţia nefropatiei ischemice amplifică riscul cardiovascular al pacienţilor cu HTA renovasculară, rata de supravieţuire la 5 ani a acestora devenind cu 25% mai mică decât a persoanelor de aceeaşi vârstă din populaţia generală. Asocierea unor complicaţii cardiovasculare posibile la această categorie de pacienţi, de tipul infarctului miocardic sau a insuficienţei cardiace congestive, reduce şi mai dramatic durata medie de supravieţuire a acestor pacienţi.

Tratamentul HTA renovasculare.

Tratamentul HTA renovasculare şi, implicit, al nefropatiei ischemice are ca obiective: controlul tensiunii arteriale şi menţinerea acesteia la valori optimale, menţinerea funcţiei renale în parametri normali şi evitarea complicaţiilor. Un rol important în conduita terapeutică a pacienţilor cu HTA renovasculară îl are influenţa agresivă asupra factorilor de risc ai aterosclerozei [1-6, 10]. Opţiunile terapeutice în HTA renovasculară cuprind: *1)* tratamentul medicamentos; *2)* tratamentul de revascularizare, care poate fi intervenţional (angioplastie transluminală percutană cu balon sau stent) sau chirurgical şi *3)* nefrectomia.

Denervarea arterelor renale prin cateter cu radiofrecvenţă a fost utlizată ca metodă de tratament al HTA refractare, însă studiul SYMPLICITY [14] nu a arătat o reducere semnificativă a valorilor tensiunii arteriale sistolice la 6 luni postprocedural, metoda nepărând una de rutină. Trialul ASTRAL [15] nu a dovedit beneficii suplimentare ale tratamentului intervenţional faţă de cel medicamentos în ce priveşte reducerea valorilor TA, prevenirea complicaţiilor şi prezervarea funcţiei renale în SAR de natură aterosclerotică. Acelasi lucru a fost demonstrat şi în studiul CORAL16, iar Saad şi colab. [17] au oferit o explicaţie pentru beneficiul clinic oarecum limitat al stentării în anumite situaţii. Revascularizarea restabileşte parţial fluxul sanguin şi reduce hipoxia, însă nu modifică nivelul markerilor inflamatori (citokine) responsabili de injuria renală [4, 5, 17]. Totuşi, aceste studii au limitele lor şi tratamentul de revascularizaţie renală se poate adresa bolnavilor selectaţi.

Terapia medicamentoasă.

Pacienţii cu HTA renovasculară prin stenoză de arteră renală necesită, de cele mai

multe ori, medicaţie antihipertensivă, dar şi cardioprotectoare multiplă. Datorită riscului evolutiv crescut al leziunilor aterosclerotice, terapia acestor pacienţi trebuie să includă obligatoriu modificarea stilului de viaţă, medicaţie antiagregantă şi terapie cu statine[3]. Tratamentul medicamentos, deşi controversat în ultima perioadă, poate fi indicat în următoarele situaţii: pacientul este un vechi hipertensiv cu functie renală normală, iar valorile TA pot fi cont;olate doar cu medicaţie, stenoză unilaterală de arteră renală şi nesemnificativă hemodinamic sau dacă pacientul refuză intervenţia chirurgicală [1-6, 10-12]. De obicei, este necesară asociere de 2 sau mai multe antihipertensive, clasele cele mai utilizate/indicate fiind: diuretic tiazidic sau nontiazidic, anticalcic, betablocante, IECA sau sartan (cu excepţia stenozei bilaterale de arteră renală, situaţie în care funcţia renală se deteriorează rapid). IECA poate precipita deteriorarea rapidă a funcţiei renale şi creşterea creatininei serice, reversibilă, însă, după oprirea tratamentului. Ca măsură de precauţie, după iniţierea tratamentului cu IECA este obligatorie supravegherea creatininei şi a potasiului seric. *Diureticul* potenţează acţiunea IECA, însă şi acesta, în cazul stenozei bilaterale de arteră renală asociată cu deshidratare, poate contribui la precipitarea insuficienţei renale acute. Se poate utiliza diureticul tiazidic şi nontiazidic (exemplu: furosemidul), acesta din urmă fiind util mai ales în tratarea edemului pulmonar acut ce complică o criză hipertensivă. Eplerenona scade TA şi reabsorbţia de sodiu. Doza la adult este de 50 mg/zi, putând fi crescută după 4 săptămâni la 100 mg/zi. Este contraindicată însă în caz de hiperpotasemie şi în insuficienţa renală moderată şi severă (clearance de creatinină sub 50 ml/minut sau creatinină serică peste 2 mg/dl la bărbaţi şi peste 1,8 mg/dl la femei) [1-6, 10]. *Vasodilatatoarele* sunt utilizate mai ales la pacienţii cu urgenţe hipertensive. În această categorie se încadrează blocantele canalelor de calciu care controlează hipertensiunea prin scăderea contractilităţii cardiace şi vasodilataţie la nivelul coronarelor şi al arterelor sistemice, inclusiv la nivel renal. *Beta-blocanţii adrenergici* blochează receptorii beta I-adrenergici din cord şi din muşchii netezi vasculari. *Inhibitorii de renină* sunt cea mai recentă clasă de antihipertensive. Acţionează prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (exemplu: aliskiren). Concomitent cu tratamentul medicamentos, se va avea în vedere, acolo unde este cazul, controlul factorilor de risc: oprirea fumatului, normalizarea profilului lipidic, scăderea în greutate etc. *Inhibitorii de HMG-CoA reductază-statinefe* - au efecte certe benefice în ce priveşte regresia bolii aterosclerotice în general, putând fi utile în cazul stenozelor de natură aterosclerotică ale arterei renale.

Terapia prin revascularizare.

De regulă, revascularizarea renală este indicată în prezenţa unei stenoze renale severe, peste 50%, hemodinamic semnificative, asociate cu una din următoarele situaţii: hipertensiune arterială dificil de controlat prin medicaţie (triplă asociere medicamentoasă), accelerată sau malignă; intoleranţă la medicaţia antihipertensivă; progresia stenozei sau agravarea insuficienţei renale sub tratament medicamentos corect condus; rinichi mic unilateral; episoade recurente de edem pulmonar acut sau angină instabilă [1, 4-6, 10]. Revascularizarea poate fi chirurgicală sau prin angioplastie transluminală percutanată (cu balon sau cu stent, aceasta din urmă câştigând tot mai mult teren în ultimii ani).

Angioplastia renală transluminală percutanată (ARTP). Este metoda cel mai des folosită. Beneficiu real de pe urma acestui tip de intervenţie au pacienţii tineri cu displazie fibromusculară. Beneficiile metodei sunt limitate de riscul de restenoză. Eficienţa metodei pare să fie îmbunătăţită prin asocierea IECA ca tratament medicamentos [18-19]. Conform Ghidului ESC 2018, tratamentul intervenţional nu este recomandat dacă funcţia renală s-a menţinut constantă timp de 6-12 luni şi dacă HTA poate fi controlată de o schemă medicamentoasă acceptabilă. De asemenea, nu este cert

că pacienţii vârstnici cu stenoză de arteră renală de cauză aterosclerotică ar avea un beneficiu real prin proceduri intervenţionale, deşi rata restenozelor este redusă în ultimii ani prin utilizarea stenturilor[3], 18 *Angioplastia cu balon, fără protezare vasculară,* se asociază cu o rată crescută a stenozelor reziduale. *Angioplastia cu stent metalic* prezintă o rată de succes de peste 90%. Neoproliferarea intimală secundară angioplastiei cu stent este însoţită de o incidenţă ridicată a restenozelor (10-40%), de aceea este indicată terapia antiagregantă (aspirina sau clopidogrel). Utilizarea de stenturi impregnate cu agenţi antiproliferativi ar putea reduce riscul restenozării. Angioplastia precoce poate ameliora progresia nefropatiei ischemice, cât şi riscul mortalităţii cardiovasculare[17-18]. În ce priveşte controlul valorilor tensionale postprocedural cu minimă medicaţie antihipertensivă, acesta s-a obţinut în 30-35% din cazuri la pacienţii cu leziuni fibrodisplazice şi în 50-60% din cazurile cu leziuni aterosclerotice. În schimb, rezultatele APTL în cazul stenozelor bilaterale de arteră renală nu sunt deloc încurajatoare, sugerând faptul că pentru aceste situaţii este preferată abordarea chirurgicală, iar în cazul pacienţilor cu ateroscleroză difuză se preferă terapia medicamentoasă[1, 3, 5, 17-18].

Revascularizarea chirurgicală. Tratamentul chirurgical are indicaţii restrânse în prezent datorită extinderii metodelor intervenţionale. Există mai multe variante de procedee chirurgicale ce pot fi utilizate în stenoza de arteră renală: endarterectomia, autotransplantul renal, pontajul aorto-renal şi pontajul extraanatomic (din ramuri ale arterelor celiacă sau mezenterică), reconstrucţia (în caz de displazie fibromusculară), nefrectomia (în caz de rinichi mic atrofie)[1-6, 10]. Dat fiind riscurile imediate mai mari: hemoragii, infecţii, infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, ateroembolism, insuficienţă renală acută, deces în 1- 6% din cazuri, revascularizarea chirurgicală este indicată doar pentru pacienţii care asociază: anevrism de aortă cu indicaţie operatorie, leziuni stenotice renale complexe sau în caz de eşec al angioplastiei.

Prognostic

La pacienţii cu hipertensiune arterială, boala aterosclerotică renală este un factor de predicţie pentru creşterea mortalităţii faţă de populaţia generală. Prognosticul depinde de extinderea fenomenului stenotic, sensibilitatea pacientului la terapia antihipertensivă şi eficacitatea revascularizării renale. Hipertensiunea renovasculară combinată cu ischemie renală cronică, insuficienţă renală cronică secundară, este asociată cu o evoluţie şi un prognostic sever.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE CAUZĂ CARDIOVASCULARĂ

Principalele cauze de HTA cardiovasculară sunt: coarctaţia de aortă, regurgitarea aortică, blocul atroventricular total, fistula arteriovenoasă, sindromul hiperkinetic betaadrenergic la tânăr.

Coarctaţia de aortă (CoAo)

Este o afecţiune cu caracter congenital şi reprezintă o cauză destul de rară de HTA, cu frecvenţă mai mare la tinerii de sex masculin. Reprezintă 5-8% dintre anomaliile cardiace congenitale[1, 4, 5, 19]. Constă în îngustarea lumenului aortic situată, de regulă, sub emergenţa arterei subclaviculare stângi. CoAo istmică se prezintă ca un pintene apărut ca urmare a îngroşării mediei şi a intimei care pătrunde în lumenul aortic de la nivelul peretelui lateral şi posterior al aortei. Acest pintene se află în continuitate cu tesutul muscular al canalului arterial[1, 20]. Se 'asociază frecvent şi cu alte anomalii congenitale: bicuspidie de aortă, persistenţă de canal arterial, stenoză aortică, defect septal ventricular, transpoziţia de vase mari, VS hipoplazie etc. În funcţie de relaţia cu canalul arterial, CoAo poate fi preductală sau postductală, iar din punct de vedere anatomic se descriu următoarele forme: CoAo

istmică localizată - cea mai frecventă; CoAo difuză - hipoplazie tubulară care interesează arcul aortic şi aorta distal de emergenţa arterei subclaviculare stângi; CoAo atipică - zona de îngustare poate interesa aorta ascendentă, aorta descendentă toracică, aorta abdominală [1, 19-20].

Tabloul clinic constă în prezenţa HTA în jumătatea superioară a corpului (în amonte de stenoză), uneori la nivelul membrului superior drept şi normo- sau hipotensiune distal de stenoză. Pacientul poate prezenta simptome legate de prezenţa valorilor TA crescute (cefalee, palpitaţii, epistaxis) şi, uneori, claudicaţie intermitentă la nivelul gambelor. Rar, sunt prezente simptome şi semne legate de prezenţa unor complicaţii: insuficienţă VS, disecţie de aortă, endocardită, hemoragii cerebrale [1, 4, 5, 19]. Un semn clinic caracteristic este absenţa pulsului la arterele femurale. Auscultaţia cordului relevă un suflu sistolic subclavicular stâng cu iradiere interscapulovertebrală. Palparea spaţiilor intercostale poate obiectiva pulsaţiile arterelor intercostale (semnul Zussman). Uneori, se poate palpa freamăt în furculiţa sternală. Poate apărea hiperpulsatilitatea vaselor de la baza gâtului.

Examenele paraclinice:

Examenul fundului de ochi obiectivează un aspect caracteristic al arterelor retiniene - „în tirbuşon"; *Radiografia toracică* obiectivează câteva semne caracteristice: cord cu configuraţie aortică: VS mărit în faţa stenozei; pedicul vascular lărgit; în OAD, aorta ascendentă este dilatată şi alungită. Butonul aortic are aspectul cifrei „3". Aorta situată distal de stenoză prezintă dilataţie poststenotică cu pulsaţii şterse sau absente; dezvoltarea circulaţiei colaterale cu creşterea fluxului în arterele intercostale determină apariţia eroziunilor costale (semnul Rossler); rar, este vizibilă dilatarea arterei subclaviculare stângi. *Electrocardiograma* - obiectivează HVS, uneori severă; alte anomalii: blocul de ram stâng, fibrilaţia atrială, iar, la copii, hipertrofia biventriculară. *Examenul ecocardiografic transtoracic* - în incidenţă suprasternală, permite examinarea crosei aortice şi obiectivarea zonei de coarctaţie; la Doppler color se observă turbulenţă corespunzătoare zonei de stenoză, iar *examinarea Doppler continuu* permite măsurarea gradientului trans-stenotic (semnificativ dacă este peste 20 mmHg). Sunt obiectivate, de asemenea, consecinţele hemodinamice ale coarctaţiei - respectiv HVS, care uneori este semnificativă. *Aortografia* - indică cu exactitate locul coarctaţiei, iar prin *cateterism* se poate măsura gradientul trans-stenotic. *Angiografia cu substracţie digitală* evidenţiază atât zona de coarctaţie, cât şi circulaţia colaterală. *Rezonanţa Magnetică Nucleară* - precizează sediul coarctaţiei [1, 4, 5, 19].

Tratamentul de elecţie este cel chirurgical (în absenţa unor complicaţii majore - ca insuficienţa cardiacă) sau *intervenţional* - prin angioplastie cu balon. Corecţia chirurgicală este indicat a fi făcută cât mai precoce, dat fiind faptul că o corecţie tardivă poate fi urmată de persistenţa HTA reziduale cu toate complicaţiile aferente ei. Indicaţiile de tratament chirurgical sunt: gradient maxim transstenotic peste 20 mmHg, diferenţă de presiune braţ-picior = 10 mmHg, HTA persistentă, pacient simptomatic [1, 4, 5]. *Tratamentul medical* - este indicat preoperator pentru scăderea valorilor TA, dar şi postoperator în caz de HTA reziduală. Pot fi folosite, în general, în absenţa contraindicaţiilor toate clasele de antihipertensive cunoscute. Pacienţii cu CoAo au indicaţie de profilaxie a endocarditei infecţioase în caz de manevre sângerânde. Cauzele posibile de *HTA reziduală postoperator* sunt reprezentate de: existenţa unei coarctaţii reziduale, hipoplazia aortei, hiperreninemie, activare simpatică excesivă cu descărcare de catecolamine sau alte mecanisme fiziopatologice, cum ar fi o posibilă HTA aterosclerotică [1, 4, 5]. Complicaţiile posibile într-o coarctaţie de aortă sunt reprezentate de: hemoragia cerebrală, endocardita infecţioasă, manifestări clinice de ischemie miocardică, ruptura peretelui aortic, disecţia de aortă, HTP - la copii, prin flux crescut stânga - dreapta prin canalul arterial permeabil sau foramen ovale patent, insuficienţa cardiacă.

În *regurgitarea aortică,* HTA este de asemenea prezentă, cu câteva particularităţi: TAS mult crescută, cu TAD scăzută (formulă divergentă); cu cât regurgitarea aortică este mai severă, cu atât TAD este mai scăzută, astfel că, în regurgitarea aortică severă, TAD poate fi O mmHg. După corecţia chirurgicală a leziunii valvulare, TA se poate normaliza. HTA secundară regurgitării aortice răspunde la tratament cu betablocante, vasodilatatoare, inhibitori ECA I, 4, 5, 10.

HTA secundară unui bloc AV total este predominant sistolică şi se controlează, de regulă, după implantarea unui cardiostimulator care rezolvă tulburarea de conducere.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE CAUZĂ ENDOCRINĂ

Principalele afecţiuni discutate din această categorie sunt: feocromocitomul, hiperaldosteronismul primar (adenom Conn), sindromul Cushing. Alte cauze de HTA endocrină: hipertiroidia, hiperparatiroidia, acromegalia.

Feocromocitomul

Este o tumoră a ţesutului cromafin cu originea în medulosuprarenală. Mai frecvent este afectată medulosuprarenala dreaptă. Există însă şi posibilitatea dezvoltării extraadrenale (10% din cazuri - vezica urinară, torace, aria paraaortică superioară şi inferioară, pelvis etc). În 10% din cazuri poate fi bilateral, iar în 10% din cazuri pot fi maligne, situaţie în care metastazează rapid în ganglioni, ficat, pulmon. Transmiterea genetică este posibilă, estimată la o frecvenţă de 10% din cazuri, tip autozomal dominant[1, 4, 5, 10, 20]. Incidenţa feocromocitomului este de aproximativ 0,2% din totalul hipertensiunilor secundare, cu un maxim al descoperirii între 25-55 ani. Nu are predilecţie pentru sex. Se poate prezenta ca tumoră unică sau în cadrul unor sindroame complexe: *1)* MEN 2a - feocromocitom, carcinom medular de tiroidă şi hiperparatiroidism primar; *2)* MEN 2b - feocromocitom, carcinom medular tiroidian, neurinoame mucoase multiple, pigmentare cutanată *„cafe au lait"* şi, mai rar, hiperparatiroidism primar. *3)* În cadrul sindromului von Hippel-Lindau: tumori renale în copilărie, hemangioame cerebeloase şi retiniene, tumori ale pancreasului, ale epididimului şi ale urechii interne. Este descrisă şi asociere posibilă cu neurofibromatoza tip 1l, [4, 5, 10, 20]. De regulă, tumorile cu localizare la nivelul medulosuprarenalei secretă cantităţi mari de catecolamine (adrenalină şi noradrenalină), iar tumorile extraadrenale produc doar noradrenalină. Rar, pot fi secretate şi alte substanţe de tip dopamină, neuropeptidul Y, calcitonină, enkefaline, substanţe ce pot avea oarecare impact asupra tabloului clinic. Secreţia de catecolamine (CA) are efecte cardiovasculare (prin stimularea receptorilor beta 1 cardiaci şi a celor a vasculari) şi efecte asupra metabolismului (care se manifestă prin creşterea metabolismului bazal, a glicemiei şi acizilor graşi liberi).

Tabloul clinic depinde în mare măsură de tipul secretor al tumorii şi în funcţie de predominanţa secreţiei uneia dintre catecolamine (CA) - adrenalina (A) sau noradrenalina (NA). NA determină predominant vasoconstricţie (prin acţiune pe alfa receptorii vasculari), în timp ce A are acţiune predominant pe receptorii beta cardiaci determinând tahicardie şi creşterea debitului cardiac. Secreţia de NA determină o HTA sistolo-diastolică, iar secreţia de A - determină o HTA predominant sistolică, însoţită de tahicardie, transpiraţii şi tremurături ale extremităţilor. Tumorile cu secreţie continuă determină o HTA susţinută, cu puţine paroxisme, iar cele cu secreţie intermitentă determină paroxisme tensionale pe un fond de normotensiune, cel mai frecvent, sau pe un fond hipertensiv de bază. CA eliberate din medulosuprarenală şi din terminaţiile nervoase simpatice vor fi inactivate, pe de-o parte prin recaptarea în granulele de stocaj specifice din terminaţiile nervoase simpatice, iar pe de altă parte prin metabolizarea în ficat, prin intermediul unei enzime - COMT (catecol -o - metiltransferaza)[4, 5]. Produşii de metabolism ai

catecolaminelor sunt: normetanefrina şi metanefrina. Aceştia, sub acţiunea monoaminooxidazei (MAO) sunt transformaţi în acid vanilmandelic (AVM). CA pot fi regăsite în cantitate foarte mică în urină, în schimb în urină se găsesc şi pot fi dozate (având şi valoare diagnostică) - AVM şi metanefrinele.

Tablou clinic.

Feocromocitomul se poate ascunde şi evolua mulţi ani sub masca unei HTA esenţiale, deşi există câteva semne orientative către diagnosticul de feocromocitom la un pacient cu HTA persistentă. Aceste semne pot fi: accese de cefalee, palpitaţii, nervozitate, dureri toracice şi abdominale, tremurături, transpiraţii excesive la un pacient, de regulă, sub 40 de ani şi subponderal; scăderea toleranţei la hidrocarbonate asociată sau nu cu creşterea metabolismului bazal în absenţa semnelor de hipertiroidie; modificări severe la examinarea fundului de ochi; paroxisme ale TA induse de anumite medicamente sau hipotensiune arterială orto-statică şi fluctuaţii importante ale TA; labilitate excesivă a pulsului; HTA asociată cu neurofibromatoză, colelitiază, poliglobulie.

Aspecte tipice întâlnite în feocromocitom:

1) *HTA paroxistică* - paroxismele tensionale pot atinge valori foarte mari (260/130 mmHg), apar la intervale neregulate (zile, luni). În timpul crizei, pe lângă creşterea TA, se întâlneşte de obicei triada: transpiraţii, cefalee, tahicardie. Palpitaţiile şi tremurăturile apar în cazul eliberării unor cantităţi mari de adrenalină. La terminarea crizei, TA poate deveni normală, pacientul transpiră şi prezintă diureză excesivă. Uneori, crizele paroxistice de hipertensiune pot apărea fără cauză aparentă, alteori sunt declanşate de diverşi factori sau manevre: palparea abdomenului, efort fizic, micţiune, stres psihic, efort de defecaţie, fumat, abuz de alcool, durere excesivă, urografie, administrarea unor medicamente (simpatomimetice, histamină, nitroglicerină).

2) HTA persistentă cu sau fără paroxisme (50% din cazuri).

3) Cazuri cu simptome reduse, cu manifestări predominant metabolice (scădere în greutate, glicemie modificată, chiar diabet zaharat) cu sau fără HTA.

4) Hipotensiune alternând cu hipertensiune.

Manifestări mai rar întâlnite în feocromocitom sunt: dureri abdominale, dureri toracice nespecifice, polidipsie, poliurie, acrocianoză, paloare, dispnee, ameţeli, convulsii, bradicardie, febră neexplicată, mărirea de volum a glandei tiroide [1, 4, 5, 10, 20].

Explorările paraclinice au drept scop:

- *Obiectivarea secreţiei de catecolamine în exces* - determinarea catecolaminelor urinare în urina din 24 de ore (normal sub 0,1 mg/24 de ore); - determinarea în urina din 24 de ore a produşilor de metabolism ai catecolaminelor: metanefrina şi normetanefrina (normal sub 1,2 mg/24 ore) şi acidul vanilmandelic (AVM, normal sub 6,5 mg/24 de ore); - dozarea catecolaminelor plasmatice (adrenalina - normal sub 100 pg/ml şi noradrenalina - normal sub 500 pg/ml); - determinarea fracţiunii libere a metanefrinei şi normetanefrinei plasmatice este cea mai nouă metodă de diagnostic biochimic; - cromogranina A plasmatică apare crescută la 80% din pacienţii cu feocromocitom. În cazul unor rezultate incerte se poate recurge la teste de provocare/ inhibiţie (cu Regitină, clonidină, glucagon, histamină) [1, 4, 5, 10, 20].

Înainte de recoltarea urinii pentru dozarea catecolaminlor, metanefrinelor şi AVM, se vor opri acele substanţe/medicamente care pot falsifica testul: clonidina, inhibitori de MAO, tetraciclină, eritromicină, chinidină, clorpromazină, substanţe de contrast şi chiar anumite alimente (banane, ciocolată, cafea, coloranţi alimentari).

- *Localizarea tumorii* - se poate face prin mai multe metode, dar de elecţie sunt computer tomografia (CT) şi examenul scintigrafic. În cazul localizării intratoracice - radiografia toracică poate fi uneori utilă. Ecografia de suprarenale este rareori utilă, doar în cazul tumorilor cu dimensiuni mari. În schimb, CT şi RM identifică cu sensibilitate de aproape

100% tumorile cu diametrul peste 0,5 cm, precum şi tumorile localizate extraadrenal. Scintigrafia cu metaiodbenzilguanidină marcată radioactiv cu Iod 131 este extrem de utilă în identificarea tumorilor, atât adrenale, cât şi extraadrenale. Cateterizarea venoasă supraselectivă suprarenaliană este rar folosită!, 4, 5, 10, 20_

Tratament

Tratamentul curativ este *chirurgical* şi constă în îndepărtarea tumorii. Intervenţia presupune o pregătire preoperatorie adecvată şi necesită echipă operatorie cu experienţă, întrucât în timpul intervenţiei pot apărea oscilaţii ale TA şi frecvenţei cardiace, iar postoperator pot apărea hipotensiune arterială şi crize hipoglicemice. Acesta este motivul pentru care deciziile terapeutice presupun colaborare interdisciplinară - cardiolog, chirurg, anestezist, endocrinolog, radiolog. Preoperator, este necesar un diagnostic imagistic complet care să aibă în vedere excluderea metastazelor şi a eventualelor tumori extracardiace. Evaluarea cardiovasculară preoperatorie este esenţială şi presupune: electrocardiogramă, evaluare ecocardiografică, monitorizare TA pentru depistarea hipoTA ortostatice.

Tratamentul *medical* este indicat în următoarele situaţii: tratarea crizei; pregătirea preoperatorie a pacientului (control bun al TA, fără hipoTA ortostatică); se impune medicaţie adecvată pentru blocarea consecinţelor hemodinamice ale eliberării de catecolamine; tratarea pacienţilor ce prezintă contraindicaţii pentru intervenţia chirurgicală sau riscuri foarte mari; tratarea pacienţilor cu feocromocitom malign cu metastaze.

Preparate utilizate: nu există indicaţii de ghid specifice - pot fi utilizate alfablocante, betablocante, blocante ale canalelor de calciu. Conduita practică: este necesară blocada alfa-adrenergică în scopul prevenirii crizelor, urmată de blocada betaadrenergică. Se pot utiliza: *1)* Fentolamina - alfa blocant neselectiv; administrare iv sau per os; *2)* Fenoxibenzamina - alfa blocantul cel mai utilizat; doza 20-100 mg/zi (maxim lmg/kgc); are acţiune de lungă durată asupra TA în clino- şi ortostatism..Produce tahicardie care se tratează prin asocierea de betablocant. *3)* Prazosin - alfa blocant selectiv; doza 10-25 mg/zi; *4)* Asociere de beta şi alfablocant - labetalolul are ambele efecte; doza: 400-600 mg/zi; *5)* Dintre betablocante, se recomandă cele neselective - propranolol, nadolol sau selective - metoprolol, atenolol, bisoprolol; *6)* Blocantele de calciu recomandate sunt din clasa dihidropiridine - nifedipin; *7)* Alfametiltirozina - eficienţa cea mai bună în tratamentul preoperator şi în tratamentul cronic. *8)* Chimioterapia se recomandă în caz de feocromocitom malign.

În ceea ce priveşte urmărirea postoperatorie, principala problemă o reprezintă controlul valorilor TA (cu evitarea paroxismelor) şi al frecvenţei cardiace. Perioada considerată critică este 24-36 ore după intervenţie, datorită persistenţei efectului alfablocadei, ceea ce impune încărcare volemică 6-7 l/zi în primele 48 de ore. În caz de rezistenţă, se va administra vasopresină. O altă problemă în postoperator este controlul hipoglicemiei induse de descărcarea reactivă de insulină şi agravată de alfablocada adrenergică. Aceasta se controlează prin administrarea de perfuzii cu dextroză sau corticosteroizi. La l4 zile postoperator, se vor determina metanefrinele urinare, ulterior, dat fiind riscul de recidivă, urmărirea va fi anuală, pentru o perioadă de cel puţin IO ani. Urmărirea este indefinită în feocromocitomul ere-ditar şi în cel extraadrenal. În feocromocitomul malign, urmărirea postoperatorie este recomandată la 6 luni3, 4, 5, IO_

Hiperaldosteronismul primar

HTA secundară hiperaldosteronismului primar are o frecvenţă de aproximativ 2% din totalul HTA. Această formă de HTA trebuie suspectată la orice pacient care prezintă triada: HTA, hipopotasemie şi alcaloză metabolică. (Se va exclude o altă cauză de hipopotasemie - diaree, diuretice etc)4-5. Hiperaldosteronismul primar poate avea drept cauze: adenomul adrenocortical, hiperplazia bilaterală de suprarenală şi, mai rar, carcinomul adrenal. Adeno-

mul adrenal care secretă aldosteron (adenomul Conn) este o tumoră de dimensiuni mici (sub 2 cm). Este mai frecventă la sexul feminin[3]-5. Tumora secretă în exces aldosteron, care determină retenţie de apă şi sare, HTA şi pierdere excesivă de potasiu şi ioni de hidrogen prin urină. Retenţia de sodiu prin creşterea volemiei duce la creşterea debitului cardiac şi a TA. Retenţia de sodiu nu se însoţeşte de edeme. Expansiunea volemică şi de lichid extracelular au ca efect supresia eliberării de renină. Hiperaldosteronismul primar se caracterizează prin creşterea aldosteronului şi renină scăzută, în timp ce, în aldosteronismul secundar, secreţia crescută a aldosteronului este dependentă şi secundară activării SRA2-5_

Tablou clinic

În adenomul Conn, HTA este, în general, moderată, dar nu sunt excluse formele severe ce pot evolua cu complicaţii. Simptomele pacientului pot fi cele cunoscute datorate valorilor TA crescute, dar predomină simptomele datorate hipopotasemiei: fatigabilitate, astenie, crampe musculare, mergând până la paralizii musculare, poliurie, parestezii, aritmii cardiace. Administrarea tratamentului diuretic poate agrava simptomele legate de hipopotasemie 1-5, 10.

Explorări paraclinice:

I) *fonograma serică şi urinară* obiectivează, de regulă: - Hipopotasemie, sub 3,5 mmol/1, cu hiperkaliurie, peste 30 mEq/24 de ore, în absenţa diureticelor care elimină potasiu, sub regim normosodat şi fără suplimente de potasiu; - Hipernatremie uşoară; - Inversarea raportului Na/K urinar; - Hipomagneziemie uşoară.

2) *Modificări ale echilibrului acidobazic* - alcaloză metabolică hipercloremică.

3) *Determinarea concentraţiei plasmatice şi urinare a aldosteronului* - valori crescute, care sunt suprimate de dieta hiposodată (normal Aldosteron plasmatic sub 80 ng/1 şi urinar sub 19 µg/24 ore).

4) *Determinarea activităţii reninei plasmatice (ARP)* - valori scăzute (sub 1 ng/ml/h) care nu cresc la manevrele de provocare (diuretic, dieta hiposodată).

5) Metode imagistice sunt utilizate în scopul localizării tumorii: CT, RM, scintigrama cu derivaţi de colesterol marcaţi radioactiv după blocarea restului suprarenalei cu dexametazonă. Cateterizarea venoasă supraselectivă suprarenaliană este rar utilizată în prezent[1], 4, 3, 10_

Tratament.

În caz de adenom solitar, tratamentul de elecţie este cel chirurgical. După îndepărtarea tumorii, de obicei valorile TA şi ale potasiului seric se normalizează. Rareori, valorile TA pot rămâne crescute, necesitând în continuare tratament antihipertensiv. În caz de hiperplazie bilaterală de suprarenală sau în cazul adenomului cu contraindicaţii pentru intervenţie chirurgicală, tratamentul este medical. Se utilizează de elecţie Spironolactona (Aldactona) - diuretic ce economiseşte potasiu, administrat în doze mari 200-400 mg/zi, la care se pot adăuga alte antihipertensive I, 4, 5.

Sindromul Cushing

Afectează sub 0,1% din populaţia generală[3]. Este o afecţiune caracterizată prin: *I)* hipersecreţie de corticosteroizi, ce poate apărea în următoarele situaţii: adenom, hiperplazie bilaterală şi, mai rar, carcinom suprarenalian; *2)* hipersecreţie de ACTH prin disfuncţie hipotalamică sau hipofizară sau ectopică (paraneoplazică în carcinom bronşic, feocromocitom, cancer de pancreas, carcinoid); *3)* tumori extrasuprarenaliene sau hipofizare care secretă exces de ACTH sau Corticotropin releasing factor (CRF). HTA este în general severă, cu evoluţie spre insuficienţă cardiacă. Mecanismele apariţiei HTA în sindromul Cushing sunt multiple: retenţia de sodiu şi apă, activarea SRAA, activarea sistemului simpatic şi a mecanismelor vasoconstrictoare.

Tablou clinic.

Pacientul are un aspect caracteristic: obezitate de tip central, vergeturi abdominale, hirsutism, astenie musculară, acnee. Asocierea HTA predominant sistolică poate orienta diagnosticul. Confirmarea diagnosticului o aduc testele paraclinice: *I)* dozarea cortizolului plasmatic (normal 6-25 µg¾) şi urinar (semnifica-

tiv peste 40 ug/24 de ore) - arată valori crescute; *2)* testul de supresie la dexametazonă - un test normal infirmă diagnosticul; *3)* dozarea ACTH plasmatic; *4)* testele imagistice - CT, RM - permit localizarea tumorii!, [4, 5, 10].

Tratamentul de elecţie - este reprezentat de rezecţia tumorii suprarenaliene sau a adenomului hipofizar. În caz de imposibilitate a efectuării tratamentului chirurgical, se va recurge la medicaţie antihipertensivă asociată obligatoriu cu medicaţie care inhibă sinteza suprarenaliană de hormoni steroizi.

Alte cauze endocrine de HTA

Hipertiroidia - se manifestă clinic printr-un sindrom hiperkinetic secundar secreţiei crescute de tiroxină. Pacientul prezintă tahicardie, creşterea TA sistolice ca urmare a creşterii inotropismului şi implicit a debitului cardiac şi TAD scăzută datorită scăderii rezistenţei vasculare periferice. Frecvent, se asociază aritmii de tip supraventricular (fibrilaţie atrială). HTA răspunde favorabil la tratament cu betablocante şi antitiroidiene de sinteză. Uneori, poate fi necesară tiroidectomia [1, 4, 5].

Hiperparatiroidia (hiperPTH) - se însoţeşte de HTA în 20 - 60% din cazuri, mecanismele implicate fiind: hipercalcemia (creşte inotropismul, rezistenţa vasculară periferică şi rigiditatea arterială) şi activarea sistemului nervos simpatic. Deşi ARP este crescută, HTA nu este renin-dependentă. Nefrolitiaza şi nefrocalcinoza secundare hipercalcemiei ar putea contribui suplimentar la apariţia HTA. HTA nu dispare după corecţia chirurgicală a hiperPTH [1, 4].

Acromegalia - se însoţeşte de manifestări precoce ale aterosclerozei; HTA este frecvent întâlnită, de obicei uşoară, mecanismul fiind, în principal, retenţia hidrosalină. SRAA e, de regulă, supresat astfel încât tratamentul cu IECA nu este justificat. Cardiomegalia este frec-ventă. HTA răspunde la diuretic şi restricţie sodată.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE CAUZĂ MEDICAMENTOASĂ

O gamă variată de medicamente şi alte substanţe (Tabelul 4) pot determina creşteri ale tensiunii arteriale care ridică suspiciunea unei HTA secundare. Prin urmare, eliminarea unei cauze medicamentoase printr-un istoric riguros este importantă în diagnosticul HTA secundare. Tratamente uzual folosite, aşa cum sunt antiinflamatoarele non-steroidiene sau glucocorticoizii, antagonizează medicaţia antihipertensivă şi conduc la un control al TA inadecvat [1].

TABELUL 4. **Medicamente si substante care cresc tensiunea arterială** (după Ghidul ESC 2018) [1]

Medicamente/substanţe care pot creşte TA	
Contraceptivele orale	În special estrogenii; cauzează 5% dintre cazurile de HTA la femei - de obicei, HTA moderată
Suplimentele alimentare	Exemplu: fenilpropanolainina sau sibutramina
Decongestionantele nazale	Exemplu: clorhidratul de fenilefrină sau nafazolină
Droguri	Amfetamină, cocaină, ecstasy; de obicei determină HTA acută
Preparatele de lemn dulce	Consumul cronic mimează hiperaldosteronismul prin stimularea receptorilor mineralocorticoizi şi inhibarea metabolismului cortizolului
Medicaţia imunosupresivă	Exemplu: ciclosporina A (tacrolimusul are un efect mai scăzut pe TA, iar rapamicina nu are efect pe TA) şi agenţii steroizi (exemplu: corticosteroizii şi hidrocortizonul)
Tratamentul antiangiogenie din neoplazii	Inhibitorii VEGF (ex. bevacizumab), inhibitorii tirozin-kinazei (sunitinib), sorafenibul
Alte substanţe	Steroizii anabolizanţi, eritropoetina, antiinflamatoarele nonsteroidiene, preparatele din plante (exemplu: ephedra şi ma huang)

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE CAUZĂ GENETICĂ

Afectarea genetică care poate determina HTA secundară reprezintă o cauză rară de hipertensiune arterială, de obicei prin implicare monogenică. Caracteristicile comune ale

acestui tip de afectare sunt reprezentate de prezenţa HTA la copii, adolescenţi şi adulţi tineri, iar majoritatea induc creşteri ale tensiunii arteriale prin creşterea reabsorbţiei renale tubulare a sodiului. Aşadar, sunt asociate cu concentraţii scăzute ale reninei plasmatice sau ale activităţii reninei plasmatice, aspect neobişnuit pentru pacienţii tineri şi, mai ales, pentru cei care primesc tratament cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, blocante ale canalelor de calciu sau diuretice. De reţinut că, betablocantele, antiinflamatoarele nonsteroidiene, alfametildopa şi clonidina scad concentraţia reninei plasmatice şi activitatea acesteia şi trebuie întrerupte cu 2 săptămâni anterior determinărilor[1].

Cauze genetice de HTA secundară:

• Sindromul Liddle - hipopotasemie, alcaloză metabolică, concentraţie scăzută a reninei plasmatice şi a activităţii acesteia, concentraţie scăzută a aldosteronului plasmatic - răspunde favorabil la tratamentul cu amilorid;

• Exces aparent de mineralocorticoid - hipopotasemie, alcaloză metabolică, concentraţie scăzută a reninei plasmatice şi a activităţii acesteia, concentraţie scăzută a aldosteronului plasmatic;

• Sindromul Gordon - hipopotasemie, acidoză metabolică, concentraţie scăzută a reninei plasmatice şi a activităţii acesteia, concentraţie scăzută a aldosteronului plasmatic;

• Sindromul Geller - hipertensiune agravată de sarcină, concentraţie scăzută a reninei plasmatice şi a activităţii acesteia, concentraţie scăzută a aldosteronului plasmatic[1].

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DIN SARCINĂ

Asocierea HTA cu sarcina îi conferă acesteia din urmă o evoluţie şi un prognostic infaust întrucât, prin complicaţiile pe care le generează HTA, pune în pericol atât viaţa mamei, cât şi a fătului (eclampsia, hematomul retroplacentar şi insuficienţa renală acută)[1, 4, 10, 13]. Studiile epidemiologice au demonstrat că TA, în special cea diastolică, scade de la începutul până la mijlocul sarcinii cu cel puţin 10 mmHg faţă de valorile antepartum, apoi creşte gradat, ajungând la sfârşitul sarcinii la valori apropiate de cele anterioare[13]. Conform cu ultimele ghiduri, pentru diagnostic se ia în considerare doar valoarea absolută a TA la momentul determinării (> 140/90 mmHg), la 2 determinări separate pe parcursul sarcinii, în corelaţie cu vârsta sarcinii şi cu o serie de parametri clinici şi paraclinici[1, 4, 10, 13]. Din punct de vedere hemodinamic, scăderea fiziologică a TA în timpul sarcinii este rezultatul scăderii rezistenţei vasculare periferice (RVP), urmarea creşterii concentraţiei de estrogeni şi prostaglandine circulante şi a apariţiei unui circuit de joasă presiune reprezentată de circulaţia uteroplacentară. Reducerea RVP apare în sarcină, chiar în condiţiile unei creşteri marcate a activităţii SRAA, însă cu scăderea răspunsului presor vascular la AngII. O altă particularitate hemodinamică în ceea ce priveşte reglarea TA în timpul sarcinii este reprezentată de scăderea moderată a valorilor tensionale în condiţiile în care volumul plasmatic total şi DC scad (în primul trimestru). Scăderea TAS s-ar explica prin redistribuţia volumului plasmatic, secundar drenării unei părţi spre placentă şi deplasării unui procent mare din lichidul total spre compartimentul extracelular[13].

Principalele tipuri de HTA coexistente sarcinii sunt:

I) *HTA preexistentă sarcinii* - este definită ca valori TA peste 140/90 mmHg depistate anterior sarcinii sau înainte de săptămâna 20, valori care persistă peste 7 săptămâni după naştere, cu sau fără prezenţa proteinuriei.

2) *HTA gestaţională (indusă de sarcină)* - valori TA peste 140/90 mmHg instalate după săptămâna 20 de sarcină, fără proteinurie; valorile TA se normalizează până la 42 de zile postpartum. În cazul asocierii proteinuriei (300

mg/l sau 500 mg/24 ore) se utilizează termenul de preeclampsie.

3) *HTA preexistentă cu HTA gestaţională supraadăugată şi proteinurie* - apare după săptămâna 20 de sarcină, prin agravarea HTA şi proteinurie peste 3g/24 de ore (termen anterior - preeclampsie).

4) HTA antenatală neclasificabilă - situaţia în care descoperirea valorilor TA crescute (cu sau fără proteinurie) se produce după săptămâna 20 de sarcină, fără a se cunoaşte nivelul anterior al acestora. În funcţie de evoluţia valorilor TA după naştere (după 42 de zile), această formă de HTA se poate încadra în una din categoriile anterioare [1, 4, 13].

Doi termeni se cer a fi precizaţi: *preeclampsia şi eclampsia.*

Preeclampsia - reprezintă un sindrom clinic specific sarcinii, de cauză încă necunoscută, caracterizat prin: HTA cu valori constant crescute, edeme periferice, proteinurie, eventual tulburări de vedere sau tulburări neurologice. Asocierea la semnele de mai sus a edemului papilar şi a convulsiilor generalizate poartă denumirea de *eclampsie.* Caracteristicile preeclampsiei sunt: este mai frecventă la primipare cu vârste extreme (sub 20 de ani sau peste 35 ani) şi la gravide cu diabet zaharat, boli cu caracter autoimun sau cu boli renale sau cu determinism genetic. Valorile crescute ale acidului uric (peste 6mg/dl) - permit diferenţierea de o HTA preexistentă. Teste cu valoare predictivă pozitivă sunt: examen Doppler al arterelor uterine cu velocităţi anormale, semne de întârziere a creşterii intrauterine fetale, testul poziţional pozitiv în săptămâna 28-30[4], I3. Factorii de risc pentru preeclampsie sunt multipli: nuliparitate, istoric de preeclampsie la sarcinile anterioare, naşteri premature sau de feţi cu greutate redusă, feţi neviabili, istoric de abruptio placentae, HTA cronică a mamei, obezitate, insulinorezistenţă, stări de hipercoagulabilitate (anomalii ale factorului V Leiden, deficit de proteină C sau S, deficit de antitrombină, sindrom antifosfolipidic), fumat, stres, infecţii urinare repetate, anomalii congenitale structurale fetale, hidrops fetal, anomalii cromozomiale fetale (trisomie 21), molă hidatiformă4, [13]. Deşi cauza exactă a preeclampsiei nu este cunoscută, se admite că punctul de plecare este la nivel placentar, respectiv ischemia uteroplacentară[13]. Principalele mecanisme patogenice implicate în apariţia preeclampsiei sunt, în principal: creşterea rezistenţei vasculare periferice (RVP) indusă de hiperreactivitatea vasculară la acţiunea peptidelor presoare endogene şi alterarea funcţionalităţii SRAA - uneori chiar supresia sa, deşi nivelul Angll poate fi crescut excesiv. Ca mecanisme asociate mai intervin: creşterea RVP datorată placentei multifuncţionale; excesul de tromboxan ce determină vasoconstricţie şi hiperagregabilitate plachetară; activarea mecanismelor de hemostază care acţionează în sens protrombotic; endoteliul vascular implicat în sinteza PG, coagulare şi reglarea reactivităţii vasculare[13].

Simptomele şi semnele de gravitate în preeclampsie sunt: valori ale TA peste 160/110 mmHg însoţite de cefalee, tulburări vizuale sau neurologice; proteinurie recentă peste 2g/24 ore; creatinină serică peste 2 mg%; trombocite sub 100.000/mmc sau prezenţa semnelor de anemie hemolitică microangiopatică; dureri abdominale epigastrice; fenomene de insuficienţă ventriculară stângă până la edem pulmonar acut; hemoragii şi exsudate, edem papilar la examenul fundului de ochi; hipotrofie fetală, [3, 4, 16]. *ComplicaJiile* de temut ale preeclampsiei sunt convulsiile şi sindromul HELLP, caracterizat prin hemoliză microangiopatică, creşterea importantă a transaminazelor şi scăderea numărului de trombocite. Sindromul constituie o indicaţie majoră de întrerupere rapidă a sarcinii, indiferent de vârsta gestaţională. Tratamentul antihipertensiv, asociat cu măsuri suportive, poate influenţa favorabil evoluţia sindromului, [3, 4, 13].

În ceea ce priveşte *conduita terapeutică,* preeclampsia şi eclampsia constituie urgenţe obstetricale care impun internare în serviciul de terapie intensivă. Principalul obiectiv este

reducerea valorilor TA, care se va face progresiv pentru a nu compromite perfuzia uteroplacentară. Datorită riscului materno-fetal, se impune întreruperea cursului normal al sarcinii.

Tratamentul HTA din sarcină are următoarele direcţii: profilactică (depistarea gravidelor cu risc crescut - prevenţia primară sau secundară) şi curativă (tratament medical şi obstetrical). *Tratamentul medical* are ca scop: prevenirea/oprirea progresiei afecţiunii; monitorizare materno-fetală; menţinerea valorilor TA la valori considerate normale pentru contextul sarcinii şi prevenirea/tratarea complicaţiilor. Tratamentul nonfarmacologic se va avea în vedere în cazul gravidelor cu valori ale TA între 140-149/90-95 mmHg: reducerea activităţii fizice. Nu se indică restricţia de sare. Doze mici de aspirină se recomandă profilactic doar gravidelor cu istoric de preeclampsie cu debut precoce (sub 28 săptămâni)3, [13]. *Tratamentul obstetrical* are ca scop: prelungirea sarcinii până la - sau, cât mai aproape de vârsta gestaţională, stimularea maturării pulmonare fetale, naşterea, urmărirea în postpartum.

Medicaţia antihipertensivă în sarcină. În tratamentul HTA asociate sarcinii, se vor evita acele preparate cu efecte secundare nocive asupra fătului. Se pot utiliza: *1)* Vasodilatatoare directe: Hidralazina - în formele severe de preeclampsie: bolus iv 5 mg, repetat la 5-1 O minute, maxim 30 mg; *2)* Medicaţia care interferă SN simpatic la nivel central: Metil Dopa - tb = 250 mg; se începe cu lg/zi, doza se poate creşte la 1-2g/zi în formele severe, distribuit în 4 prize. Se poate asocia la nevoie cu hidralazină sau nifedipină. Clonidina - doza uzuală în sarcină este O,1-0,3 mg/zi în 2 prize, putând fi crescută la nevoie. *3)* Anticalcice - pe lângă efectul antihipertensiv au şi efecte tocolitice moderate. Administrarea sublinguală a Nifedipinului de lO mg în urgenţele hipertensive poate produce, prin scăderea marcată a TA, afectarea fătului şi chiar infarct de miocard la mamă. Nifedipin retard se poate administra în doză de 20-40-60 mg/zi. *4)* Betablocantele - au fost mult timp contraindicate în timpul sarcinii, date fiind riscurile asupra fătului de bradicardie, hipoglicemie, hipotrofie (mai ales în caz de administrare în primul trimestru), detresă respiratorie, iar la mamă - au fost semnalate cazuri de astm bronşic, modificări ale profilului lipidic. Datele privind lipsa lor de nocivitate în timpul sarcinii sunt insuficiente. Dintre toate se pare că labetalolul - alfa şi beta blocant ar avea, pe lângă efectul vasodilatator, şi un oarecare efect de menţinere a fluxului uteroplacentar la valori corespunzătoare. În formele moderate de HTA - dozele sunt de 100mg x 2/zi, putând fi crescute în formele severe. *5)* Prazosinul - ar avea efecte similare cu alfa Metil Dopa în controlul valorilor TA; doza 1 mg x 2/zi (în forme moderate de HTA).

Sunt contraindicate: diureticele - risc de hipoperfuzie uteroplacentară; inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei/sartanii - determină oligohidramnios, întârzierea creşterii la făt, malformaţii renale fetale cu insuficienţă renală, moartea fătului în uter, hipotensiune neonatală, persistenţă de canal arterial; diapoxidul - produce hipoTA, hiperglicemie maternă şi fetală, creşterea uricemiei şi a retenţiei hidrosaline şi uneori oprirea travaliului; nitroglicerina şi nitroprusiatul determină intoxicaţie cu cianat la făt.

Toate antihipertensivele au efecte asupra fătului, indiferent de preparat, iar ulterior trec în laptele matern. Se recomandă iniţierea tratamentului antihipertensiv la valori ale TA peste 140/90 mmHg în cazul gravidelor cu HTA gestaţională cu/fără proteinurie, al celor cu HTA preexistentă sarcinii cu HTA gestaţională suprapusă şi a celor cu HTA cu afectare subclinică de organ sau simptome prezente, oricând pe parcursul sarcinii [1, 4, 13].

HTA gestaţională, indiferent de evoluţia clinică, determină în organismul matern o serie de modificări hematologice, renale, hepatice, care au impact negativ asupra prognosticului materno-fetal, motiv pentru care se impun măsuri de profilaxie. *Profilaxia primară* - se adresează combaterii factorilor de risc dovediţi:

obezitatea, interval prea mare între sarcini, insulinorezistenţa, fumatul. *Profilaxia secundară* - greu de realizat, dată fiind existenţa încă a multor necunoscute în privinţa mecanismelor fiziopatologice ale HTA gestaţionale. Astfel, se impune controlul repetat şi periodic al TA în timpul sarcinii, controlul greutăţii, depistarea proteinuriei, examen Doppler al arterelor uterine, teste biologice variate. Odată instalată HTA în timpul sarcinii, aceasta va fi monitorizată cu atenţie pentru a depista precoce semnele de agravare ce anunţă instalarea preeclampsiei.

Tratamentul de urgenţă al HTA în sarcină - principii: 1) medicaţia va fi administrată intravenos; *2)* preparate utilizate: labetalol, hidralazină, nifedipin sublingual; *3)* TA nu trebuie scăzută rapid pentru a nu agrava ischemia uteroplacentară; *4)* dacă TA nu poate fi controlată şi vârsta sarcinii permite, va fi declanşată naşterea cât mai rapidă. Dacă acest lucru nu este posibil, se va stabiliza situaţia şi se va asigura continuarea evoluţiei sarcinii până la atingerea maturităţii pulmonare fetale convenabile; *5)* valorile TA vor fi menţinute în jur de 140-155/90-105 mmHg; *6)* convulsiile (frecvent întâlnite în formele severe de preeclampsie) se tratează cu sulfat de magneziu i.v.; *7)* în preeclampsia asociată cu edem pulmonar acut, nitroglicerina reprezintă tratamentul de elecţie.

Eclampsia reprezintă o urgenţă majoră, al cărei tratament impune cooperarea dintre cardiolog, anestezist, obstetrician, neonatolog, neurolog.

Principii de tratament: 1) internare în serviciul de terapie intensivă; *2)* menţinerea funcţiilor vitale materne - monitorizare cardiorespiratorie, oxigenoterapie, monitorizarea diurezei, reechilibrarea electrolitică şi acidobazică, controlul funcţiilor neurologice, examenul fundului de ochi; *3)* controlul convulsiilor şi prevenirea recurenţelor acestora - sulfat de magneziu, în bolus iv repetat, 2-4 g, max. 6g. Se poate administra şi în perfuzie. Se mai pot utiliza: diazepam 5 mg iv repetat, max 20 mg sau fenitoin, cu atenţie la depresia respiratorie; *4)* controlul valorilor TA se realizează cu labetalol, hidralazină iv; *5)* expulzia produsului de concepţie (cezariană) este indicată în toate cazurile de HTA gestaţională care evoluează cu tulburări de vedere, anomalii de coagulare, suferinţă fetală3-4, 13.

BIBLIOGRAFIE

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
2. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In Douglas ML. *Braunwald Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine,* 7th Edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders Philadelphia, 959-970.
3. Ginghină C. *Mic Tratat de Cardiologie (ediţia a II-a).* Bucureşti: Editura Academiei Române, 2017.
4. Costache Irina Iuliana - *Curs de Cardiologie - Diagnostic şi tratament, ediţia a 2a revizuită şi adăugită,* Editura "Gr. T. Popa", Iaşi, 2018.
5. Costache Irina Iuliana, Alexandru Cozma, Viviana Aursulesei: Hipertensiunea arterială secundară, în *HTA de la practică la teorie, de la pacienţi la ghiduri,* Sub redacţia: Viviana Aursulesei, Elisabeta Bădilă, Daniela Bartoş, Editura Niculescu, Bucureşti, 2017: 209-230. ISBN 978-606-38-0116-7.
6. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al: Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-417.
7. Georgescu G, Arsenescu C. *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore.* Editura Polirom, 2001.
8. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23(11):1159-1169.
9. Steven A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Atlas J Manag Care Spec Pharm* 2007; 13(8 Supp B):9-20.
10. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al: Use of doppler ultrasonography to predict the out-

come of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:410-417.
11. Arsenescu Georgescu C. *Compendiu de Medicină Internă.* Iaşi: Editura "Gr. T. Popa", 2014.
12. Messerli HF, Bangalore S, Makani H, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering Syndrome. *Eur HeartJ2011;* 18 (32): 2231-2235.
13. Gherasim L, Maria Dorobanţu. *Tratamentul Hipertesiunii arteriale. Principii şi practică.* Bucureşti: Editura Infomedica, 2004.
14. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Col! Cardio!* 2015; 65(13):1314-1321.
15. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361(20):1953-1962.
16. Bohlke M, Barcellos FC. From the 1990s to CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) trial results and beyond: does stenting have a role in ischemic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 2015; 65(4): 611-622.
17. Saad A, Herrmann SM, Crane J, et al. Stent revascularization restores cortical blood flow and reverses tissue hypoxia in atherosclerotic renal artery stenosis but fails to reverse inflammatory pathways or glomerular filtration rate. *Circ Cardiovasc Jnterv* 2013; 6(4):428-435.
18. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Col! Cardio!* 2015; 65(13):1314-1321.
19. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370(1): 13-22.
20. Ginghină C, Apetrei E, Macarie C. *Boli congenitale cardiace - o abordare practică.* Editura Medicală Amaltea, Bucureşti, 2001.

CAPITOLUL

18

Factorii de risc cardiovascular

Date generale 383
Factorii de risc cardiovascular clasici 384
Noi factori de risc cardiovascular 391
Cum controlăm riscul cardiovascular? ... 392
Bibliografie 394

DATE GENERALE

Riscul cardiovascular (RCV), definit ca probabilitatea ca o persoană să aibă un eveniment cardiovascular fatal sau non-fatal într-o perioadă definită de timp, este atât placa turnantă a înţelegerii mecanismelor de dezvoltare a bolii cardiovasculare (BCV) aterosclerotice, cât şi principalul instrument pentru prevenţia şi tratamentul acesteia.

Framingham Heart Study a identificat pentru prima dată factorii majori de risc ce predispun la dezvoltarea BCV - aceştia au fost validaţi de-a lungul timpului şi sunt integraţi astăzi în diferite modele de predicţie a RCV [1-4]. Studiul INTERHEART a identificat nouă factori de risc şi factori comportamentali ce sunt responsabili la peste 90% din riscul de producere a infarctului de miocard (IM), controlul sau eliminarea acestor factori având ca efect o reducere substanţială a incidenţei BCV la nivel populaţional: hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, fumatul, consumul de alcool, alimentaţia, sedentarismul plus factorii psihologici şi sociali - la care se adaugă vârsta (probabil cel mai important dintre ei) şi sexul masculin (risc crescut al bărbaţilor faţă de femei pentru o anumită categorie de vârstă - decalaj de aproximativ 10 ani, cel puţin până la vârsta de 65 de ani)[5].

Unii dintre aceşti factori reflectă un anumit comportament (fumatul, consumul de alcool), alţii pot fi moşteniţi (anumite tipuri de dislipidemii) sau pot reprezenta un parametru de laborator (nivelul crescut al glicemiei, colesterolului).

Există mai multe clasificări ale factorilor de risc. Unii sunt denumiţi **majori** pentru că sunt asociaţi într-o manieră înalt semnificativă cu BCV, au o prevalenţă înaltă în populaţia generală, sunt predictori semnificativi pentru riscul de boală coronariană (BC) sau accident vascular cerebral (AVC), iar prin intervenţie terapeutică se realizează o scădere a riscului.

Există factori de risc **nemodificabili** (vârstă, sex, ereditate), restul putând fi **modificaţi** prin intervenţie farmacologică sau non-farmacologică (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemia etc.) - dovezile indubitabile ale implicării lor etiopatogenice fac din ei factori ce sunt consideraţi **clasici,** în

timp ce alţi factori sunt recunoscuţi de dată mai recentă ca fiind implicaţi în verigi patogenice importante (factorii proinflamatori, protrombotici).

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR CLASICI

VÂRSTA

Vârsta este un factor de risc major, neinfluenţabil şi independent pentru BCV.

În viata unui individ, odată cu îmbătrânirea, există o creştere continuă a mai multor factori de RCV. Atunci când aceşti factori de risc sunt încorporaţi într-un model de regresie multivariabilă, vârsta rămâne un factor de risc independent. Contribuţia vârstei la modelele multivariabile poate fi o reflectare a intensităţii şi duratei expunerii la alţi factori de risc tradiţionali pentru boală cardiovasculară[6].

Speranţa de viaţă a unui individ depinde fundamental de modificarea factorilor de RCV, astfel încât, la modul ideal, riscul de BCV asociat vârstei poate fi optimizat prin corectarea sau evitarea expunerii la factorii de risc.

Pentru că avem într-adevăr vârsta arterelor noastre, vorbim despre un nou mod de a stratifica riscul de BCV - anume disociaţie între vârsta biologică şi cronologică a arterelor, centrat pe rigiditatea arterială şi denumit EVA („early arterial ageing"). Conceptul a fost dezvoltat pentru a se institui măsuri de prevenţie la indivizii a căror cale de îmbătrânire este accelerată datorită unor modificări moştenite, datorită unor interacţiuni cu mediul sau expunerii arterelor la diferite tipuri de agresiuni care induc modificări morfologice ale peretelui arterial[7].

SEXUL

Numeroase studii au arătat existenţa unor diferenţe legate de sex în epidemiologia, prevalenţa şi evenimentele cardiovasculare. Se constată diferenţe la femei legate de vârsta de debut a bolii, riscul relativ, precum şi asocierea factorilor de risc tradiţionali sau mai noi.

La data prezentării cu boală coronariană, femeile sunt cu 10 ani mai în vârstă comparativ cu bărbaţii si cu 20 de ani mai în vârstă la producerea' primului infarct miocardic[8]. Astfel, spre exemplu, rata incidenţei BC la bărbaţii cu vârstă de 55 ani este similară cu cea a femeilor de 65 ani.

Multă vreme BCV a fost considerată o „boală a bărbaţilor" - datele din ultimele decenii demonstrează că în Europa principala cauză de deces a femeilor este BCV! Aceasta în condiţiile unei diversităţi de manifestare a acestei patologii la sexul feminin - statisticile arată o creştere substanţială a deceselor prin stop cardiac înainte de a ajunge la spital şi mai multe evenimente adverse CV în ciuda faptului că există o prevalenţă mai mică a stenozelor coronariene la angiografia coronariană şi adesea o funcţie ventriculară stângă mai bine prezervată. Se observă diferenţe şi în ceea ce priveşte factorii de RCV - rata hipertensiunii arteriale şi a fumatului este mai mare la bărbaţi, în schimb este mult crescută în anumite subgrupe de femei, hipertensiune arterială la femeile în vârstă sau prevalenţă crescută a fumatului la femeile tinere. Iar dacă nivelul de colesterol plasmatic este, în medie, mai crescut la bărbaţii de sub 55 ani, peste această vârstă este mai mare la femei, pentru ca HOL-colesterolul să fie mai scăzut la bărbaţi, pentru ca la femei să scadă uşor după menopauză. În plus, cu toate că la vârste de sub 45 de ani femeile cu diabet zaharat au o prevalenţă joasă a aterosclerozei, mortalitatea femeilor cu diabet zaharat este mai mare comparativ cu bărbaţii diabetici, iar prevalenţa BCV ajustată la vârstă este de 2-4 ori mai mare dacă femeile au diabet zaharat.

EREDITATEA

Clinicienii recunosc o componentă moştenită pentru ateroscleroză - acesta este moti-

vul pentru care printre factorii de RCV este inclus istoricul de eveniment CV major (IM sau AVC) sau de moarte subită de cauză CV la rudele de gradul I de sex masculin <55 ani sau feminin <65 ani.

Un istoric familial este o caracteristică frecventă în hipertensiunea arterială, iar factorul ereditar în majoritatea studiilor este estimat că variază între 35 şi 50% - cu toate acestea, hipertensiunea arterială este o afectiune foarte heterogenă, cu o etiologie multifactorială - spre exemplu, morbiditatea şi mortalitatea populaţiei afro-americane în relaţie cu hipertensiunea arterială este mult mai mare comparativ cu omologii lor caucazieni. Dar riscul crescut dat de antecedentele CV patologice poate fi semnificativ scăzut prin intervenţii eficiente (mod de viaţă optimizat, dublat de prescripţie medicamentoasă, atunci când e cazul, pentru a atinge ţinta conform indicaţiilor de ghid) - condiţia principală este ca aceste intervenţii să fie instituite precoce şi să fie susţinute de-a lungul timpului[3].

FUMATUL

Fumatul este cel mai important factor de risc ce ţine de modul de viaţă care poate fi modificat - astfel, oprirea fumatului previne eficient dezvoltarea BCV atât la bărbaţi, cât şi la femei.

Există o relaţie clară a dozei-răspuns între numărul de ţigări fumate şi creşterea riscului de BCV - în plus, riscul este cu atât mai important cu cât debutul fumatului se produce la vârste mai tinere (durata expunerii la risc şi mărimea riscului sunt deopotrivă dăunătoare) - comparativ cu non-fumătorii, cei care fumează cel puţin 20 de ţigări/zi au un risc de 2-3 ori mai crescut de a dezvolta BCV. Consumul de ţigări mai este legat direct de: creşterea ratei morţilor subite, formării anevrismelor aortice, arteriopatiilor periferice sau a AVC.

Fumatul are multiple efecte adverse asupra tensiunii arteriale, tonusului simpatic iar, prin afectarea bunei funcţionalităţi a endoteliului vascular, contribuie la dezvoltarea şi progresia aterosclerozei - se pare, însă, că după 2-3 ani de abstinenţă, nivelul de risc al ex-fumătorilor este similar cu cel al nefumătorilor, indiferent de cantitatea sau durata ţigărilor fumate sau de vârsta la care au încetat să fumeze. S-au descris particularităţi legate de sex, în sensul că fumatul pare să fie un factor de risc mai puternic pentru IM la femeile de vârstă mijlocie decât la bărbaţi - mai mult, la femei fumatul a fost asociat cu o menopauză timpurie. La bărbaţi şi femei, fumatul are un efect nefavorabil asupra lipoproteinelor plasmatice, în special de scădere a HDL, efect mai accentuat însă la femei.

Într-un studiu, comparativ cu cei care au continuat să fumeze, oprirea fumatului a redus mortalitatea prin BC cu 36%, efect care nu a variat în funcţie de vârstă, sex, sau ţara de origine - această reducere egalează sau depăşeşte alte măsuri de prevenţie secundară[9].

De subliniat rolul negativ asupra sănătăţii CV pe care îl au noile utilizări ale tutunului (tutun încălzit), dar şi al folosirii ţigărilor electronice - în condiţiile în care despre diferitele substanţe inhalate (inclusiv nicotina) se acumulează dovezi indubitabile legate de efectele lor negative asupra stresului oxidativ, rezervei oxidative sau ale funcţiei trombocitare.

ALCOOLUL

Diferite studii au arătat o relaţie în „U", respectiv în „J", între consumul de alcool şi BCV, respectiv mortalitatea CV. De la primul studiu în care s-a demonstrat efectul protectiv al alcoolului pentru BC şi mortalitatea CV, efect mediat prin HDL - colesterol, numeroase studii observaţionale şi intervenţionale au confirmat efectul alcoolului de creştere a HDL-ului cu aproximativ 10%.

Efectele benefice ale consumului moderat de alcool sunt mediate nu numai prin HDL, dar şi prin factori non-HDL precum: sensibili-

tatea la insulină, markeri inflamatori, hemostatici sau adiponectina.

Abuzul de alcool asociază, însă, pe lângă modificările patologice sistemice (risc de neoplasm, afectare hepatică, tulburări psihice etc.), risc crescut de cardiomiopatii, aritmii, hipertensiune arterială, evenimente CV, inclusiv AVC.

Deşi unele studii şi observaţii susţin că vinul ar aduce un avantaj (efectele benefice ale vinului roşu, mediate în parte prin polifenolii conţinuţi), se pare că alcoolul consumat în doză mică este benefic DOAR prin rolul său de marker al unui anumit mod de viaţă (nivel de trai, suport social, grad de educaţie etc.) şi nu datorită alcoolului/vinului per se.

În aceste condiţii, un consum este considerat moderat dacă nu depăşeşte 20-30 g/zi. Un consum de cel puţin 40 g a crescut rata BC şi a AVC, în timp ce, spre exemplu, un consum de 12 g a redus cu 17% riscul de AVC10.

OBEZITATEA

Prevalenţa obezităţii a crescut dramatic în ultimele decade, câştigând proporţii epidemice. În 1960, plecând de la criteriile National Institute of Health, considerând supragreutatea ca indice de masă corporală (IMC) 25 kg/m^2 şi obezitatea ca IMC 30 kg/m^2, în SUA unul din zece americani era obez, număr care de atunci s-a triplat. În acelaşi timp, populaţia cu supragreutate a rămas constantă. În prezent, majoritatea populaţiei este obeză sau cu supragreutate, iar trendul este similar în ţările dezvoltate. De asemenea, se constată o creştere a populaţiei cu obezitate morbidă (40 kg/m^2), de la 1% la 6%.

Obezitatea reprezintă un factor de risc pentru BC, atât prin ea însăşi, cât şi asociată cu condiţii care conduc direct sau indirect la dezvoltarea şi progresia aterosclerozei: rezistenţa la insulină, diabetul zaharat de tip 2, activitatea endocrină a ţesutului adipos.

Astăzi, ţesutul adipos este pnvIt ca un ţesut endocrin. Obezitatea centrală, element esenţial al sindromului metabolic, a fost asociată cu nivele crescute ale citokinelor proinflamatorii, în special interleukina-6, proteina C reactivă, creşterea activităţii plachetare. În adipocite se produce angiotensinogen, implicat în relaţia obezitate-hipertensiune arterială, dar şi inhibitorul activatorului plasminogenului-1, important în echilibrul fibrinoliză/tromboză. Citokinele produse în ţesutul adipos (adipocitokine) au fost clasificate ca „dătătoare de sănătate" - adipocitokine (adiponectina şi omentin) şi „unhealthy" (factorul de necroză tumorală-a, inhibitorul activatorului plasminogenului-1, chemerin, leptin, visfatin, resistin, vaspin).

Relaţia obezitate - hipertensiune arterială este foarte complexă şi implică nu numai componenta endocrină, dar şi creşterea volumului sangvin circulant şi a rezistenţei totale periferice. Creşterea obezităţii centrale şi a IMC-ului este asociată cu modificări ale profilului lipidic: scăderea HDL-colesterolului, nivele crescute ale trigliceridelor, nivele crescute ale particulelor LDL mici şi dense.

Pe de altă parte, obezitatea este asociată cu stres psihologic şi o scădere a respectului de sine, contribuind independent la riscul pentru dezvoltarea aterosclerozei.

Scăderea în greutate, prin programe complexe de recuperare, a dus la influenţarea în sens pozitiv a unor factori de risc: scăderea tensiunii arteriale, a trigliceridelor, creşterea sensibilităţii la insulină, scăderea citokinelor proinflamatorii, creşterea HDL-colesterolului, având ca finalitate reducerea evenimentelor CV şi a mortalităţii de toate cauzele, inclusiv cea CV.

Cu toate că s-a dovedit relaţia de cauzalitate între obezitate şi ateroscleroză, numeroase studii clinice au relevat faptul că pacienţii obezi care au BCV cunoscută au un prognostic mai bun. S-a descris astfel un nou concept, cel al „paradoxului obezităţii". Studii ulterioare au semnalat prezenţa paradoxului obezităţii şi în alte boli: insuficienţa cardiacă, BPOC, diabet zaharat de tip 2, hipertensiune arterială,

fibrilatie atrială sau stadiul final al bolii renale. În realitate, obezitatea rămâne în continuare un factor de risc major pentru ateroscleroză, iar controlul optim al greutăţii corporale este unanim recomandat - este la fel de adevărat că, atunci când BCV este constituită, recomandarea de menţinere a greutăţii corporale devine prioritară. Aceasta în contextul în care scăderea în greutate înseamnă, adeseori, atât pentru pacient, cât şi pentru medic, reducerea aportului alimentar, fapt ce poate avea consecinţe negative asupra pacientului. Dovezile ştiinţifice arată că, deşi uneori obezitatea nu se însoţeşte de tulburări metabolice importante, această situaţie este doar una tranzitorie, deoarece kilogramele în exces se însoţesc de risc crescut de ateroscleroză [11].

Toate aceste comentarii vin din faptul că obezitatea trebuie clasificată după IMC, dar necesită o încadrare mai bună din punct de vedere al riscului CV determinând circumferinţa abdominală (Tabelul 1). Circumferinţa abdominală crescută este asociată cu riscul crescut pentru IM, insuficienţă cardiacă sau mortalitate la pacienţii cu BCV. Relaţia este dovedită şi în analiza multivariabilă după excluderea diabetului zaharat şi a hipertensiunii arteriale, subliniindu-se importanţa obezităţii abdominale ca factor de risc independent pentru toate cauzele de mortalitate la pacienţii cu BCV - o creştere cu 1 cm a circumferinţei abdominale se asociază cu o creştere de 2%, respectiv 5% a riscului pentru evenimente CV ulterioare.

TABELUL I. **Clasificarea obezităţii în funcţie de IMC**

Sub greutate	IMC kg/m² <18,5
Greutate normală sau acceptată	18,5-24,9
Supragreutate	25-29,9
Obezitate	2'30
Obezitate grad 1	30-34,9
Obezitate grad 2	35-39,9
Obezitate grad 3	≥40

Relaţia risc-circumferinţă abdominală (după OMS)

	Bărbaţi	Femei
Risc crescut	94 cm	80 cm
Risc substanţial crescut	102 cm	88 cm

Se subliniază faptul că pentru stratificarea riscului este mai importantă acumularea regională de grăsime decât excesul de adipozitate per se. Adipozitatea viscerală poate fi măsurată în special prin CT sau RMN. Excesul de adipozitate viscerală şi depozitele ectopice în exces la nivelul cordului, ficatului sau intratoracice sunt asociate cu anomalii cardiace şi metabolice, relaţia fiind independentă de creşterea ţesului adipos total sau subcutanat.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA)

Cu toate progresele înregistrate prin strategiile de tratament farmacologic şi de modificare a stilului de viaţă, controlul valorilor tensionale este departe de a fi satisfăcător în Europa, iar HTA rămâne un factor de risc major pentru BCV şi mortalitatea de toate cauzele, acest factor fiind posibil de influenţat prin mod de viaţă adecvat, la care se asociază tratament medicamentos în cazul în care ţintele tensionale nu sunt atinse [12] Aceasta în condiţiile în care HTA este extrem de prevalentă în ţările dezvoltate (peste o treime dintre adulţi) şi este responsabilă de o mortalitate CV crescută prin intervenţia sa singulară sau ca factor de risc CV.

Relaţia dintre nivelul TA şi evenimentele CV şi renale este continuă, distincţia între normotensiv şi hipertensiv este tranşată prin valori prag (cut-oft) (Tabelul 2).

Profilul tensional este în funcţie de vârsta pacientului şi etnicitate. Până la 50 ani, HTA este mai frecventă la bărbaţi, după 60 ani devine mai frecventă la femei şi de multe ori îmbracă forma de HTA sistolică izolată. La afroamericanii negri, HTA este mult mai frecventă, printr-un cumul de factori genetici, legat de stilul de viaţă, a asocierii obezităţii etc.

TABELUL 2. **Clasificarea TA măsurată în cabinet şi definirea gradelor HTA** [12]

Categoria	TA sistolică (mmHg)		TA diastolică (mmHg)
Optimă	<120	şi	<80
Normală	120-129	şi/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	şi/sau	85-89
HTA grad I	140-159	şi/sau	90-99
HTA grad II	160-179	şi/sau	100-109
HTA grad III	2'.180	şi/sau	2'.110
HTA sistolică izolată	2'.140	şi	<90

Din definiţia HTA se poate observa faptul că sunt importante 2 elemente: valorile TA (TAS şi TAD) şi riscul pentru evenimente CV. Chiar dacă în prezent HTA este definită prin valori >140/90 mmHg, la valori normal înalte se va lua în considerare tratamentul dacă riscul este foarte înalt datorită, spre exemplu, prezenţei BCV.

Legat de vârsta pacienţilor, ghidurile actuale recomandă ca ţintă pentru valorile măsurate în cabinet: TAS 120-129 mmHg la pacienţi < 65 ani, 130-139 mmHg la vârste 65 ani - chiar şi la cei peste 80 ani se recomandă valori de 130-139 mm Hg, dacă aceste valori sunt bine tolerate de către pacient. Pentru TAD se recomandă o scădere <80 mmHg, indiferent de nivelul de risc şi comorbidităţi [12].

Numai o mică parte din populaţie are doar o creştere a TA - majoritatea pacienţilor au şi alţi factori de risc asociaţi. Când HTA se asociază cu alţi factori de risc, ei se potenţează reciproc, conducând la un risc CV mai mare decât suma componentelor individuale. La pacienţi cu vârstă medie şi vârstnici, mortalitatea totală şi cardiovasculară este puternic şi direct corelată cu TA începând de la valori > 115/75, iar o creştere cu 20 mmHg a TAS şi cu 10 mmHg a TAD dublează mortalitatea cardiovasculară [12]. Iniţierea tratamentului medicamentos în HTA depinde de valorile sistolice şi diastolice ale TA, dar şi de stratificarea riscului CV total - ghidurile recomandă ca pacienţilor cu HTA grad III să li se administreze prompt tratamentul medicamentos antihipertensiv, indiferent de riscul CV, în timp ce în cazul pacienţilor ce prezintă HTA grad I şi II cu risc CV scăzut sau moderat, se va lua în considerare iniţierea tratamentului, dacă valorile tensionale rămân crescute după o perioadă de timp în care s-au luat măsuri de schimbare a stilului de viaţă.

În afară de valorile TA, s-a constatat că presiunea pulsului, presiunea centrală a aortei, presiunea sistolică izolată (studiile SHEP, SYST-Eur and SYST-China) sunt corelate cu riscul CV. Orice creştere a presiunii pulsului 60 mmHg este predictor independent pentru mortalitatea CV. La bărbaţi, riscul de BC creşte de 3 ori la valori ale presiunii pulsului 70 mmHg, comparativ cu o presiune a pulsului de <50 mmHg. De asemenea, presiunea centrală a aortei a fost corelată cu riscul cardiovascular şi renal.

DISLIPIDEMIA

Nivele crescute ale colesterolului prezic riscul unor evenimente CV. În marile trialuri, intervenţia terapeutică de scădere a LDL colesterolului a dus la scăderea evenimentelor CV. Studiile privind dezvoltarea aterosclerozei au dovedit relaţia cauzală între ateroscleroză şi LDL-colesterol şi au demonstrat că statinele reduc evenimentele coronariene şi AVC la cei cu boală cardiacă preexistentă [13].

Efectele scăderii colesterolului sunt dovedite atât în studii privind prevenţia primară, cât şi cea secundară. Riscul de apariţie a cardiopatiei ischemice creşte cu 2-3% dacă colesterolul creşte cu 1%, indiferent de nivelul seric al colesterolului. La bărbaţi, o creştere a colesterolului >240 mg/dl vs colesterol <200 mg% creşte riscul morţii prin cardiopatie ischemică de 3 ori [14].

Nivelele scăzute ale HDL-colesterolului prezic BC la ambele sexe, relaţia fiind mai exprimată la femei. O creştere a HDL-colesterolului cu 1 mg/dl duce la o scădere a riscului pentru evenimente cardiovasculare cu 2% la bărbaţi şi cu 3% la femei.

Hipertrigliceridemia singulară modifică în mică masură riscul CV - riscul aterogen creşte, însă, semnificativ atunci când trigliceridele crescute sunt asociate unui HDL-colesterol scăzut. Trigliceridele serice >200 mg/dl asociate unui raport LDL/HDL 5 cresc riscul de moarte subită sau IM nonfatal. Rolul trigliceridelor în ateroscleroză este controversat, în parte şi prin corelaţia lor inversă cu HDL-colesterolul - ajustarea pentru HDL-colesterol atenuează relaţia trigliceride-BCV.

O scădere a colesterolului cu 1% scade riscul evenimentelor clinice cu 2%, efect evident şi la 5 ani, când se constată o scădere a evenimentelor cu 5%. O scădere a colesterolului cu 10% duce la scăderea cu 22% a riscului de infarct miocardic, cu 13-33% a tuturor evenimentelor coronariene şi cu 3-16% a mortalităţii prin cardiopatie ischemică[14]. Ţintele actuale pentru LDL sunt scăzute semnificativ de către noile ghiduri, în condiţiile în care orice scădere de LDL-colesterol aduce beneficii suplimentare în reducerea riscului CV (LDL-colesterolul NU are curba în J!), iar terapiile actuale sunt tot mai eficiente - tratamentului cu statină în doză maxim tolerată i se poate asocia, la nevoie, în condiţii de siguranţă, ezetimib şi/sau inhibitori de PCSK9[13].

Alături de parametrii „clasici" ai profilului lipidic, astăzi se urmăresc şi parametri mai noi: apolipoproteina B, apolipoproteina Al, fragmente de lipoproteine bogate în trigliceride, particule LDL mici şi dense, LDL oxidat, lipoproteina (a).

DIABETUL ZAHARAT, REZISTENŢA LA INSULINĂ, SINDROM METABOLIC

Diabetul zahahat (DZ) - menţiune specială pentru cel de tip 2, în care este prezentă rezistenţa la insulină - este factor major de risc CV, în condiţiile în care DZ (la fel ca şi boala cronică de rinichi) determină o ateroscleroză mai severă şi mai accelerată[15]. Aceasta în condiţiile în care DZ reprezintă, în prezent, o adevărată pandemie - în anul 2017, aproximativ 425 milioane de persoane aveau DZ, cu estimări că numărul va ajunge la 629 milioane de persoane cu această patologie în anul 2045. În ceea ce priveşte prevalenţa, se presupune că aceasta va creşte de la 8,8% în 2017 la 9,9% în anul 2045. Spre deosebire de creşterea cu 48% estimată la nivel mondial, în Europa aceasta era aproximată la 16%, de la 58 milioane de pacienţi în 2017 la 67 milioane de pacienţi în 2045.

Peste 60% dintre pacienţii cu DZ tip 2 dezvoltă BCV, iar pacienţii cu DZ au o rată de 2 până la 8 ori mai crescută de a dezvolta evenimente CV comparativ cu indivizii nondiabetici de aceeaşi vârstă şi etnicitate - peste jumătate dintre toate decesele sunt datorate BC.

Rezistenţa la insulină este considerată ca factor de risc independent pentru aterotromboză. Rezistenţa la insulină singură reprezintă risc crescut pentru insuficienţa cardiacă, în condiţiile în care riscul de BCV premerge debutul clinic al diabetului.

Ţintele glicemice în DZ sunt foarte diferite în funcţie de: vârsta pacienţilor, comorbidităţi, durata bolii, speranţa de viaţă, cât şi de riscul hipoglicemiilor. Pacienţilor tineri, cu durată scurtă de boală şi fără alte comorbidităţi, li se vor urmări ţintele glicemice mai stricte (HbAlc 6,0% - 6,5%), dacă acestea pot fi obţinute fără hipoglicemii sau alte efecte adverse. Ţinta terapeutică cel mai des urmărită este HbA 1c <7,0%. Managementul pacientului cu DZ implică schimbarea stilului de viaţă şi tratamentul medicamentos. Schimbarea stilului de viaţă reprezintă prima măsură luată în prevenţia pacientului diabetic. Aceasta se axează atât pe planul de nutriţie, având în vedere că majoritatea pacienţilor prezintă obezitate, cât şi pe activitatea fizică regulată. Ghidurile actuale poziţionează noile clase de medicamente antidiabetice (agoniştii de receptori de GLP1 şi inhibitorii de SGLT2) în prima linie a prescripţiei la pacienţii cu boală cardiovasculară sau cu risc cardiovascular crescut[16].

Definiţia sindromului metabolic (SM) diferă în diferite ghiduri naţionale sau populaţionale. Criteriile ATP III includ variabile ale evaluării clinice standard (Tabelul 3). Alte definiţii necesită măsurarea rezistentei la insulină. Disparitatea acestor definiţii subliniază natura arbitrară a includerii sau excluderii unor factori de risc din definirea SM. În ce măsură alăturarea factorilor de risc augmentează nscui rămâne o problemă în discuţie.

TABELUL 3. **Definiţia SM după NCEP/ATP III**

Asocierea a minimum 3 din următoarele 5 criterii	*Obezitate abdominală-* circumferinţa abdominală >102 cm la bărbaţi şi >88 cm la femei
	Nivel seric crescut al trigliceride/or >150 mg/dl sau pacient aflat sub tratament pentru trigliceridemie crescută
	Nivel seric scăzut al HDL-colesterol <40 mg/dl la bărbaţi şi <50mg/dl la femei sau pacient aflat sub tratament specific
	Creşterea TA: TAS 130 mmHg şi TAD 85 mmHg sau pacient aflat sub tratament pentru HTA
	Nivel crescut al glicemiei a jeun 1 10mg/dl sau diagnostic de diabet zaharat tip 2 stabilit anterior

După IDF (lnternational Oiabetes Federetion/2005) definirea SM necesită pentru obezitatea abdominală valori diferite faţă de ATP III (>94 cm pentru bărbaţii europeni şi >80 cm pentru femeile europene) la care se adaugă 2 din celelalte 4 elemente din definiţia ATP III (nivel crescut al trigliceridelor, nivel scăzut al HDL-colesterol, creşterea TA şi o glicemie a jeun scăzută). Spre deosebire de ATP III, glicemia a jeun este considerată crescută la valori 100 mg/dl.

Definiţiile SM sunt criticabile pentru faptul că niciuna dintre ele nu include măsurarea depozitelor de grăsime viscerală şi nu fac referire la biomarkerii de inflamaţie. Multiple studii experimentale şl clinice au dovedit pentru SM existenţa unui răspuns inflamator plecând de la un stimul în ţesutul adipos visceral. Inflamaţia poate constitui o legătură între SM şi riscul CV. Asocierea dislipidemiei aterogene specifică SM din DZ creşte riscul CV prin apariţia leziunilor aterosclerotice subclinice, în special la nivel carotidian cu modificarea raportului intimă-medie, la care se adaugă leziuni clinic manifeste la nivel cardiac, cerebral sau al arterelor periferice.

SEDENTARISMUL

Comportamentul sedentar a fost definit ca un precursor important pentru obezitate, DZ şi BCV. Un stil de viaţă sedentar a fost definit ca o participare de mai puţin de 30 de minute la o activitate fizică moderată pe zi (3 METS) cel puţin trei zile pe săptămână - aceasta în condiţiile în care viaţa modernă asociază peste jumătate din orele de veghe activităţilor sedentare care includ vizionarea programelor TV, lucrul la computer sau utilizarea mijloacelor de transport.

Numeroase studii au demonstrat o relaţie graduală între nivelul activităţii fizice şi reducerea ratei morbidităţii CV şi a mortalităţii de toate cauzele. Atât la femei, cât şi la bărbaţi, plimbări timp de 30 minute aduc un beneficiu major CV[3]. Prin exerciţii fizice sistematice, sunt influenţaţi o serie de factori de risc pentru ateroscleroză: HTA (exerciţiile aerobice reduc TA cu 5 mmHg), îmbunătăţesc HDL-colesterolul, reduc nivelul trigliceridelor, îmbunătăţesc sensibilitatea la insulină şi controlul glicemie cu reducerea hemoglobinei glicate şi a necesarului de tratament la pacientii cu DZ, scad inflamaţia, îmbunătăţesc disfuncţia endotelială şi unele variabile hemostatice[3].

FACTORI PSIHOSOCIALI

Conceptul stresului cuprinde mai mulţi factori, de la factori de stres extern, cum ar fi stresul la locul de muncă, evenimentele adverse de viaţă şi problemele financiare, la

reacţiile potenţiale la stres, cum ar fi depresia, epuizarea, starea de stres psihologic sau dificultăţile de somn. Atât depresia, cât şi stresul mental predispun la un la risc CV crescut. Stresul mental, prin stimularea adrenergică, creşte necesarul miocardic de oxigen, agravează ischemia miocadică, poate cauza spasm coronarian; de asemenea, este legat de disfuncţia endotelială, SM sau apariţia unor aritmii ventriculare.

Stresul la locul de muncă implică două componente: pe de-o parte, efortul ridicat şi, pe de altă parte, un dezechilibru între acest efort şi recompensarea acestuia, reflectând factori financiari în relaţie cu locul de muncă. Ambele componente dublează riscul de apariţie al IM sau AVC[3].

Pacienţii cu depresie au un risc foarte înalt de a dezvolta BC, dar şi o prevalenţă mai mare a HTA, fumatului, lipsei activităţii fizice. După ajustarea la aceşti factori, precum şi la alţi factori de risc tradiţionali, depresia se dovedeşte a fi un predictor independent pentru evenimente cardiovasculare - depresia e semnalată la 1 din 5 pacienţi cu BC şi I din 3 pacienţi cu insuficienţă cardiacă.

NOI FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR

HOMOCISTEINA

Homocisteina se obţine prin demetilarea metioninei din dietă. Pacienţii cu defecte moştenite ale metabolismului metioninei pot dezvolta hiperhomocisteinemie severă (la nivele plasmatice >100 mmol/litru) şi risc crescut pentru ateroscleroză prematură şi tromboembolism pulmonar venos. Între mutaţiile genetice din homocisteinemie, cele mai studiate sunt cele care privesc polimorfismul MTHFR, care au fost asociate cu nivele plasmatice crescute şi risc vascular, în special la homozigoţi. Nivele crescute au fost observate în familiile în care părinţii aveau cardiopatie ischemică prematură.

În populaţia generală, nivele plasmatice mici sau moderat crescute (<15 mmol/litru) pot fi întâlnite datorită mai multor cauze: aport alimentar insuficient de acid folie, hipotiroidism, insuficienţă renală sau folosirea de metotrexat sau carbamazepină.

Trialurile clinice în care s-a urmărit reducerea nivelului homocisteinei au eşuat în a dovedi un beneficiu substanţial. Totuşi, aceste studii au atras atenţia asupra unor grupe de pacienţi la care homocisteina ar trebui evaluată: cei la care lipsesc factorii de risc tradiţionali, cu insuficienţă renală, cu ateroscleroză severă prematură sau cu istoric familial de IM sau AVC la vârste tinere.

LIPOPROTEINA (a)

Lipoproteina (a) [Lp (a)] constă într-o particulă LDL-like şi apolipoproteina specifică (a) [apo (a)], care este legată covalent de apoB a particulei LDL-like. Această structură, deoarece este omologă plasminogenului, poate interfera cu acesta, inhibând fibrinoliza prin competiţionarea legării de endoteliu. Există studii care au sugerat că Lp(a) se leagă şi inactivează inhibitorul factorului tisular, cu impact direct asupra procesului de tromboză.

FACTORII PROINFLAMATORI

Inflamaţia joacă rol în iniţierea, progresia şi ruptura plăcii aterosclerotice. Sub acţiunea unor stimuli precum fumatul, HTA sau obezitatea, se produce activarea celulelor endoteliale cu exprimarea moleculelor de adeziune pentru leucocite. Disfuncţia endotelială, concept integrat introdus în ultimele decenii, include ca şi cauze: nivele crescute de LDL modificat, radicali liberi produşi prin fumat, hipertensiune, diabet zaharat, anomalii genetice, concentraţii plasmatice crescute de homocisteină şi,

posibil, infecţii - mai mult, existenţa unei injurii endoteliale determină o adezivitate crescută la endoteliu a leucocitelor şi plachetelor şi o creştere a permeabilităţii endoteliale.

Proteina C reactivă (PCR) este un marker obiectiv al inflamaţiei, distrucţiei tisulare şi infecţiilor - nivelele serice ale PCR reflectă producţia crescută de interleukine, proteine proinflamatorii care au proprietăţi protrombotice (PCR însăşi poate activa monocitele pentru a produce factor tisular şi a induce eliberarea de interleukine în monocite şi celulele endoteliale).

La indivizi aparent sănătoşi s-a demonstrat o relaţie directă între nivelele serice ale PCR şi riscul viitor pentru evenimente coronariene fatale şi nonfatale (studiile MONICA şi MRFIT) - studii ulterioare au conturat ideea că PCR pare un factor de risc independent de factorii de risc lipidici şi non-lipidici [17].

Mai ales în prevenţia secundară, clinicianul trebuie să facă distincţia între cei cu risc rezidual legat de colesterol şi cei cu risc rezidual inflamator - pacienţii cu risc rezidual inflamator (hsCRP >2 mg/L) au o rată mai mare de evenimente CV, poate mai mare decât cei cu risc rezidual legat de colesterol.

FACTORII PROTROMBOTICI

Factorii protrombotici au făcut obiectul a numeroase studii, dar încă nu sunt incluşi în practica clinică curentă, dar constituie direcţii pentru dezvoltări ulterioare [17].

Spre exemplu, din placa aterosclerotică ruptă se eliberează mai mult factor tisular, secundar se activează plachetele şi se realizează, astfel, o perpetuare a mecanismelor inflamatorii şi protrombotice în vasul lezat.

Creşterea concentraţiilor de inhibitor al activării plasminogenului-1 prezice apariţia primului IM la persoane de vârstă medie, bărbaţi şi femei - interesant este faptul că diferiţi agenţi care reduc riscul vascular, scad nivelele acestui inhibitor al activării plasminogenului (spre exemplu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei).

CUM CONTROLĂM RISCUL CARDIOVASCULAR?

În prezent, în Europa, pentru estimarea riscului se folosesc în special diagramele SCORE (Systemic Coronary Risc Estimation). Diagramele SCORE estimază riscul cumulativ la 10 ani (risc pentru IMA, AVC sau alte ocluzii arteriale, moarte subită) la persoane aparent sănătoase, care nu au în prezent BCV aterosclerotică, dar care au mai mulţi factori de risc şi care, prin asociere, pot determina un nivel ridicat al riscului CV (Figura 1).

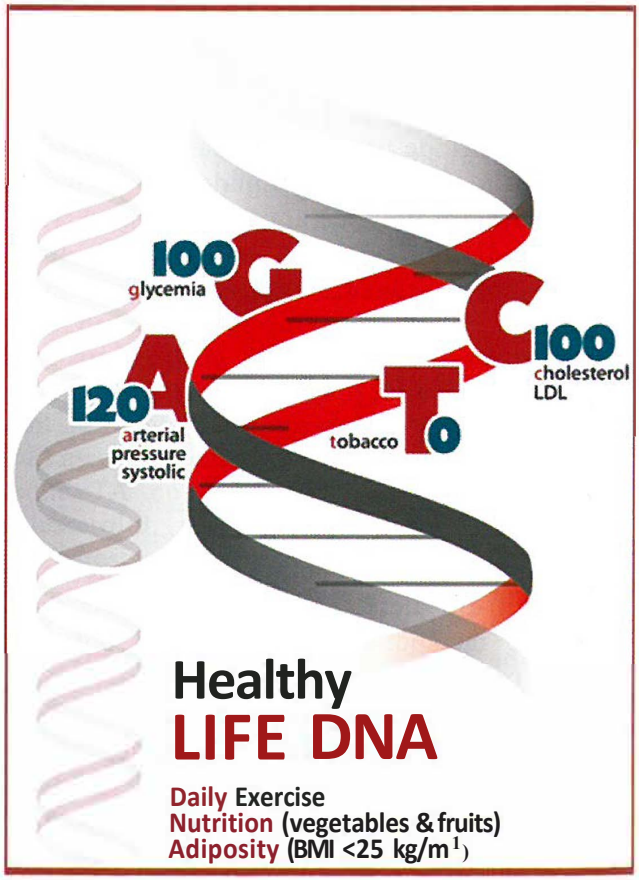


Figura 1 - ADN-ul vieţii sănătoase [18].

Persoanele cuprinse în una din următoarele categorii au un risc CV total înalt sau foarte înalt şi la acestea nu mai este necesar să se estimeze riscul pe baza acestor diagrame:

- BCV documentată
- Diabet zaharat tip I sau 2
- Niveluri ridicate ale factorilor de risc
- Boală cronică de rinichi.

În diagramele SCORE, riscul este evaluat prin vârsta pacienţilor, sex, nivelul TA, nivelul colesterolului şi fumat. Se determină astfel riscul pentru evenimente fatale - riscul total pentru evenimente fatale şi non-fatale este de aproximativ 3 ori mai mare la bărbaţi, de 4 ori mai mare la femei (exemplu: un risc fatal de 5% înseamnă un risc total de 15% la bărbaţi şi de 20% la femei), uşor mai mic la bătrâni. Diagramele SCORE supraestimează riscul la per-soane ::,65 ani.

În diagramele SCORE, riscul este evaluat ţinând seama de vârsta pacientului. De aici ezultă un mare neajuns la persoanele tinere, la care un risc absolut scăzut poate însemna un risc relativ crescut - cunoaşterea riscului relativ crescut impune măsuri de optimizare a stilului de viaţă. Aceste diagrame nu ţin seama de o serie de factori recunoscuţi în prezent că ar influenţa riscul CV; risc mai mare decât cel indicat se constată la următoarele categorii de indivizi:

- Sedentarii şi cei cu obezitate centrală-creşterea riscului relativ asociat cu supragreutatea este mai mare la tineri comparativ cu vârstnicii;
- Defavorizaţii social şi din minorităţi entice;
- Subiecţii cu nivele crescute ale glicemiei a jeun şi cu alterarea toleranţei la glucoză care nu întrunesc criteriile de diabet zaharat;
- Indivizi cu nivele crescute de trigliceride, fibrinogen, apolipoproteina B, lipoprotein(a) şi hsPCR;
- Cei cu antecedente heredocolaterale de morţi subite cardiovasculare.

Tocmai de aceea, imaginarea unor scheme simple care să permită înţelegerea rapidă a importanţei controlului riscului CV încă din copilărie este de mare actualitate - au fost create mnemotehnici sugestive sau numere de telefon care să conţină nivelul de risc al principalilor factori de risc CVl8_ Figura 1 urmăreşte un asemenea obiectiv - sugerând că riscul CV poate fi prezent în genele noastre, foloseşte iniţialele bazelor de nucleotide pentru a marca patru factori majori de risc CV, dar sugerează şi căile de reducere a riscului, alături de ţintele ce definesc „sănătatea cardiometabolică"

În concluzie, boala aterosclerotică, în special boala coronariană, rămâne principala cauză de deces prematur la nivel mondial. Boala cardiovasculară afectează atât bărbaţii, cât şi femeile - din totalul deceselor semnalate înaintea vârstei de 75 de ani în Europa, aproape jumătate sunt datorate BCV. Într-adevăr, în ultimii ani mortalitatea CV a scăzut semnificativ în întreaga Europă, dar rămâne crescută în ţările Europei de Est. Dar BCV poate fi prevenită: 50% prin atingerea ţintelor individualizate pentru fiecare factor de risc în parte şi 40% prin optimizarea tratamentului.

Măsurile preventive trebuie însă puse în aplicare pe durata întregii vieţi (încă de la naştere, dacă nu înainte, prin aplicarea lor de către părinţi înainte de sarcină, dar mai ales de către mamă, în timpul sarcinii). Strategiile bazate pe măsurile preventive adresate celor cu risc înalt trebuie să fie complementare strategiilor populaţionale (informare corectă/conştientizarea necesităţii evaluării de risc/facilitarea accesului către atitudinea sănătoasă). În ciuda înţelegerii incomplete a tuturor acestor mecanisme, avem dovezi suficiente pentru a intensifica intervenţiile ce ţin de sănătatea publică alături de eforturile individuale adresate prevenţiei (în principal, activitate fizică zilnică, nutriţie adecvată, fără fumat şi cu controale medicale periodice de evaluare a riscului CV).

Standardele medicale actuale recomandă optimizarea continuă a controlului factorilor de risc, atât la nivel populaţional, dar mai ales la persoanele cu risc înalt sau foarte înalt (prevenţie secundară) I9.

BIBLIOGRAFIE

I. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet 2014;383:999 1008.
2. Damen JA, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. BMJ 2016;353:i2416.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinica! practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinica! Practice (constituted by representatives of IO societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 20 I6;37(29):2315-238.
4. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Bucureşti: Editura Academiei Române; 2017:175-187.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937 952.
6. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. Lancet. 2008;3 7l (9623): 154 7-1549.
7. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, et al. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinica! Applicability. Curr Hypertens Rev. 2017;13(1):8-15.
8. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novei risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. J Am Coli Cardio!. 2006;47(3 Suppl):S4-S20.
9. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. Circulation. 1996;93(3):450-456.
IO. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA. 2003;289(5):579-588.
11. Gaita D, Mosteoru S. Metabolically healthy versus unhealthy obesity and risk for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Cardiovascular Endocrinology & Metabolism. 2017; 6(1):23-26.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39, 3021-3104.
13. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Iipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41, 111-188.
14. Olinic N, Blaga S, Vida-Simiti L, Olinic D. Cardiologia. Cluj: Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu" 2002.
15. Cosentino F, Grant PJ C, Aboyans V, et al. 20 I9 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. Eur Heart J. 2020; 41, 255-323.
16. Mitchell S, Malanda B, ... Gaita D, et al. A Roadmap on the Prevention of Cardiovascular Disease Among People Living With Diabetes. Global Heart. 2019;14: 215-40.
17. Vida-Simiti L. Cardiologie practică. Cluj-Napoca: Casa Cărţii de Ştiinţă; 2013.
18. Gaita D, Sperling L. Prevention and Control of Cardiovascular Diseases: What Works? In Cardiovascular Prevention: A Global Challenge edited by Jadelson Andrade, Fausto Pinto and Donna Arnett, Springer International Publishing 2015.
19. Piepoli M. Introduction. ESC CardioMed (3 edn) 20 I8. Edited by A. John Camm, Thomas F. LLischer, Gerald Maurer, and Patrick W. Serruys. 1Q I093/med/9780198784906.003.0207.

CAPITOLUL

19

Ateroscleroza

Definiţie 395
Genetica 395
Patogenie 397
Clasificarea morfologică a leziunilor aterosclerotice 400
Imagistica plăcii de aterom 401
Placa vulnerabilă/pacientul vulnerabil 404
Ateroscleroza subclinică 406
Bibliografie 409

Ateroscleroza este cea mai comună formă de boală vasculară şi constituie cauza majoră de deces cu o mortalitate de 17.5 milioane anual [1]. Ateroscleroza este concepută în prezent drept o „atero-inflamaţie" şi privită ca punctul comun de progresie al unor comorbidităţi ce îşi exercită efectul nociv asupra endoteliului vascular.

DEFINIŢIE

Ateroscleroza este o boală sistemică progresivă cu manifestări focale, ce afectează arterele mari şi medii. Termenul de ateroscleroză provine de la termenii greceşti athere (terci, fiertură) şi skleros (tare). Se caracterizează, din punct de vedere histologic, printr-o acumulare focală de lipide la nivelul intimei (în principal, colesterol) şi infiltrat celular (monocite/macrofage, celule musculare netede, limfocite) într-o matrice extracelulară (colageni, proteoglicani), determinând o îngustare luminală progresivă. Formele clinice de manifestare a bolii aterosclerotice sunt reprezentate de boala cardiacă ischemică, boala cerebrovasculară şi boala arterială periferică.

Aterotromboza reprezintă tromboza locală secundară rupturii plăcii aterosclerotice, determinând consecinţe potenţial fatale.

Arterioscleroza reprezintă procesul de rigidizare a peretelui arterial, termenul cuprinzând atât modificările arteriale secundare aterosclerozei, cât şi modificările fiziologice reprezentate de reducerea elasticităţii vasculare la vârstnici.

GENETICA

a. **Dislipidemia familială**

Modificările genetice sunt responsabile de dezvoltarea de dislipidemii în proporţie raportată în unele studii de până la 60%, ceea ce explică aglomerările familiale şi unele forme de transmitere genetică. Studii de asociaţie pangenomică au identificat numeroase mutaţii responsabile de fenotipuri dislipidemice prin po-limorfisme uninucleotidice. Prin aceste metode au fost identificate sute de noi locusuri

în peste o sută de gene cu implicare în metabolismul lipidic[2]. Acest lucru a permis identificarea, de exemplu, a mai multor polimorfisme uninucleotidice ale genei lipoproteinlipazei, care afectează expresia ei, fără a fi prezentă mutaţia clasică descrisă care inducea expresia unui codon stop3 (secvenţa nucleotidică ce opreşte transcripţia).

Cea mai cunoscută formă de dislipidemie familială o reprezintă hipercolesterolemia familială, care are o frecvenţă raportată în populaţia generală cuprinsă între 1:500 până la 1:200 pentru formele heterozigote, fiind o boală cu transmitere autozomal dominantă caracterizată prin creşterea marcată a nivelelor serice ale LDL-colesterolului. În formele heterozigote, valorile LDL-colesterolului depăşesc 250 mg/dl, iar în formele homozigote, aceste valori depăşesc frecvent valoarea de 450 mg/dl. Mutaţia responsabilă se află pe cromozomul 19, braţul scurt, poziţia 13. Datorită alterării metabolismului LDL-colesterolului, în special formele homozigote sunt predispuse la dezvoltarea de ateroame precoce la nivelul rădă-cinii aortei, iar peste 40% din indivizii homozigoţi pot prezenta stenoze aortice supravalvulare, rata formelor heterozigote între supravieţuitorii post-infarct miocardic fiind de 1:20.

b. **Disfuncţia endotelială prin mutaţie a MEF2a**

Genele MEF2 („myocite enhancer factor-2") sunt membre ale grupului de gene MADS, care sunt implicate în procesul de diferenţiere a celulelor precursoare mezodermice în mioblaste, proteinele rezultate (MEF2A, MEF2B, MEF2C, MEF2D) jucând rol de factor de transcripţie. Proteinele MEF au rol în dezvoltarea muşchiului cardiac şi scheletal, intervenind şi în procesul de ateroscleroză, inducând proliferare a musculaturii netede la nivel endotelial şi ateroscleroză accelerată. Supraexpresia MEF2 pe modele animale a indus dezvoltarea unei cardiomiopatii prin dezorganizarea sarcomerelor. Cele 4 proteine au roluri diferite; în timp ce MEF2A intervine în diferenţierea musculaturii scheletale, iar MEF2C în diferenţierea musculaturii netede, MEF2B induce dediferenţierea musculaturii netede ca răspuns la stimuli de întindere ciclici. Muţatii ale MEF2A care induc acumularea la nivelul endoteliului coronarian pot induce şi întreţine disfuncţia endotelială, un prim proces în dezvoltarea aterosclerozei. Mutaţii care induc pierderea funcţiei MEF2D pot induce dezvoltarea de rabdo- şi leiomiosarcoame, cât şi tulburări în dezvoltarea şi diferenţierea sistemului nervos. Aparent, rolul MEF2D este de mediator în remodelarea patologică stres-dependentă. Creşterea nivelului MEF2D pe modele animale a indus remodelare patologică independent de prezenţa sau absenţa stresului mecanic, în timp ce în absenţa expresieľ MEF2D la nivelul ţesutului cardiac, hipertrofia, dilatarea şi fibroza cardiacă au fost încetinite, chiar şi în prezenţa unui stres hemodinamic[4].

c. **Inflamaţia prin ALOXSAP**

Pe baza genei ALOX5AP se sintetizează o proteină care, împreună cu 5-lipooxigenaza, este implicată în sinteza leucotrienelor. Leucotrienele, derivaţi de acid arahidonic, sunt implicate în diferite răspunsuri inflamatorii. Proteina activ toare arahidonică a 5-lipooxigenazei (ALOX5AP) se găseşte la nivel membranar, inactivarea ei inducând imposibilitatea translocării 5-lipooxigenazei de la nivel citoplasmatic la nivel membranar şi implicit activarea ei, fiind astfel blocată sinteza leucotrienelor. Pe modele animale s-a demonstrat implicarea acestei proteine în inflamaţie, iar molecule dezvoltate care să ţintească acest mecansim au relevat o încetinire şi o reducere a procesului de ateroscleroză, reducerea dimensiunilor zonelor de infarct cerebral şi fenotipuri (tablou clinic) mult ameliorate de boală Alzheimer[5].

d. **Tromboza- Predispoziţia genetică**

Deficitul de antitrombină, deşi nu a fost descris prima dată ca mutaţie genetică, ci ca şi aglomerare familială, a reprezentat primul pas în înţelegerea procesului de tromboză cu

predispoziţie genetică, ceea ce a condus ulterior la descoperirea multor altor gene implicate în tromboză.

Deficitele anticoagulantelor naturale se corelează diferit cu riscul de tromboză, unele comportând un risc mai mare decât celelalte. Între genele descrise, cu un risc de 5 până la 1O ori mai mare sunt incluse deficitul de proteină C şi cofactorul ei, proteina S şi deficitul de antitrombină. Riscurile trombotice la pacienţii cu aceste mutaţii diferă în funcţie de prezenţa agregării familiale, deoarece s-a observat în studiile pe pacienţi cu evenimente trombotice care nu au avut o componentă familială că riscul este mult mai mic, de unde şi concluzia că există, în cazul agregării familiale, şi alte gene care contribuie. O altă genă implicată este cea a inhibitorului căii factorului tisular (TPFi) care contribuie în inhibiţia reversibilă a factorului Xa[6].

Între factorii de risc moderaţi sunt implicaţi mutaţiile factorului V Leiden, mutaţia genei protrombinei 2021 OA, grupele sanguine non-O şi mutaţia fibrinogenului gamma 10034T, aceste mutaţii comportând un risc de 2 până la 5 ori.

Între factorii genetici cu un risc de până la 1,5 ori sunt incluse mutaţiile metilentetrahidrofolatreductazei(MTHFR), factorul XIII, glicoproteina 6 şi factorul XI. În ceea ce priveşte MTHFR, mutaţia clasică care înlocuieşte citozina cu timina in poziţia 677 şi face ca enzima să fie termolabilă, mutaţia homozigotă, este decelată în aproximativ 10% din populaţia generală, iar creşterea nivelelor de homocisteină este neglijabilă. O metaanaliză a arătat că riscul relativ al mutaţiilor MTHFR este 1,2, iar studiul MEGA nu a arătat nicio asociere cu un risc crescut de tromboză.

e. **Alte gene cu un risc crescut**

Studiile de tip GWAS(„genome-wide association studies") au permis identificarea unui nu-măr mare de locusuri pentru boală coronarină ischemică, de exemplu identificarea genei apo-liproteinei A, ce controlează nivelul plasmatic de lipoproteină A, gena apolipoproteinei E, ce reglează nivelul de colesterol şi trigliceride sau gena apolipoproteinei AS, ce controlează nivelul de trigliceride. O altă genă identificată recent este cea pentru proteina 13 asociată lipooxigenazei, care ridică posibilitatea implicării căii lipooxigenazei în ateroscleroză.

Studiul CARDioGRAM, ce a inclus peste 100.000 de subiecţi cu descendenţă europeană, a identificat peste 30 de noi locusuri cu semnificaţie statistică importantă, fără a avea, în schimb, legătură cu descendenţa, fiind deci de sine stătătoare. Mutaţii ale receptorului LDL, a PCSK9 sau CYPA1, CNNM2, NT5C2 au arătat implicarea în procesul de ateroscleroză, respectiv hipertensiune arterială.

PATOGENIE

a. **Structura normală a peretelui arterial**[7]

O bună înţelegere a patogenezei aterosclerozei necesită, în primul rând, cunoaşterea structurii şi a biologiei arterelor normale. Acestea au o structură trilaminară bine organizată, ce constă în: *1)* tunica internă sau intima, ce formează o barieră între peretele arterial şi sângele circulant; *2)* tunica medie, formată din celule musculare netede interpuse cu straturi de matrice extracelulară bogată în elastină; *3)* tunica externă sau adventicea, ce conţine fibre de colagen.

Intima: tunica internă este formată dintr-un strat de celule endoteliale aşezate pe o membrană bazală ce conţine colagen nonfibrilar. La nou-născuţi, acest strat are doar câţiva microni grosime, în timp ce la adulţi poate ajunge până la ordinul sutelor de microni la nivelul aortei. Acest lucru este datorat unui proces de acumulare continuă a fibrelor de ţesut conjunctiv, a proteoglicanilor şi celulelor mezenchimale. Acestea din urmă sunt celule musculare netede, modificate, ce şi-au pierdut capacitatea contractilă şi functionează ca fibroblaşti, producând elemente ale ţesutului conjunctiv. Procesul de îngroşare intimată difuză

nu este direct proporţional cu acumularea de lipide şi poate apărea la indivizi fără ateroame substanţiale.

Celulele endoteliale constituie suprafaţa de contact cu sângele şi îndeplinesc trei funcţii importante: determină *permeabilitatea sânge-ţesut,* controlează *tonusul vascular* şi reglează *proprietăţile suprafeţei vasculare* în ceea ce priveşte homeostazia şi inflamaţia. Suprafaţa endotelială conţine o serie de factori ce reglează procese precum adeziunea plachetară, coagularea şi fibrinoliza. Aceştia includ factorul von Willebrand (component al factorului VIII), implicat în aderarea plachetară, factori de reglare a coagulării, cum ar fi trombomodulina ce leagă moleculele de trombină şi este implicat în activarea proteinelor C şi S şi factori de reglare ai fibrinolizei, de exemplu activatorul tisular al plasminogenului şi inhibitorul fiziologic al acestuia (PAI-I). Tonusul vascular este determinat de gradul de contracţie a celulelor musculare netede ale arterei.

Tunica medie este stratul cel mai gros al peretelui arterial şi structura acesteia diferă în funcţie de tipul arterei. Media arterelor elastice (aorta) conţine straturi bine dezvoltate de celule musculare netede interpuse cu straturi de matrice extracelulară bogate în elastină sub forma de lamele concentrice, în timp ce media arterelor mici nu este la fel de bine organizată, celulele musculare netede fiind dispuse într-o matrice mai mult continuu decât lamelar. Membrana cea mai externă (lamina elastică externă) delimitează media de adventice. Membrana cea mai internă (lamina elastică internă) este groasă şi delimitează tunica medie de cea internă.

Adventicea (tunica externă) conţine fibre de colagen, vasa vasorum şi nervi, iar celulele principale sunt reprezentate de fibroblaşti şi mastocite.

b. Iniţierea procesului de ateroscleroză

Procesul de ateroscleroză este iniţiat atunci când lipoproteine cu conţinut lipidic se acumulează în intimă şi activează endoteliul. Ulterior apare un răspuns inflamator, care este caracterizat prin recrutarea de leucocite circulante şi producerea de factori de creştere. Acestea, la rândul lor, stimulează migrarea şi proliferarea celulară.

Studiile pe modele animale au arătat că retenţia de lipoproteine este reglată de echilibrul între aport şi eflux. Aportul pare a fi dependent de concentraţia de lipoproteine, de mărimea lor şi integritatea endotelială, în special pentru particulele de LDL colesterol, particule mici şi dense de LDL colesterol şi resturi de lipoproteine bogate în trigliceride[8].

Infiltrarea şi retenţia de lipoproteine în intima arterială iniţiază răspunsul inflamator, iar lipoproteinele modificate din perete induc eliberarea de fosfolipide ce pot activa endoteliul, ceea ce explică expresia moleculară crescută de molecule de adeziune şi gene inflamatorii din celulele endoteliale, cât şi pierderea integrităţii morfofuncţionale a endoteliului. Acest proces denumit si disfuncţie endotelială se crede a fi faza iniţială a dezvoltării aterosclerozei, cât şi baza pentru alţi factori de risc cardiovasculari, inclusiv dislipidemia. Pacienţii cu hipercolesterolememie şi/sau hipertrigliceridemie au disfuncţie endotelială demonstrabilă prin creşterea concentraţiei plasmatice a unor microparticule endoteliale, ceea ce susţine ipoteza că dislipidemia în sine contribuie şi induce iniţierea procesului de ateroscleroză[9].

Bazele moleculare ale iniţierii, progresiei şi complicaţiilor aterosclerozei, de cele mai multe ori, se suprapun într-un mod în care aceiaşi factori care contribuie la iniţiere pot contribui şi la progresie şi ruptura plăcii. Nivele crescute ale lipidelor sau ale glucozei pot iniţia o cascadă de evenimente ce conduc la instabilitatea plăcii. Chiar si factori nonmoleculari ca vârsta, hipertensiunea arterială, fumatul, prin factori metabolici intermediari ce acţionează asupra echilibrului inflamaţie-oxidare sunt factori majori de progresie a aterosclerozei.

Citokinele inflamatorii, factorii de creştere, semnale apoptotice, mediatori ai tonusului vascular contribuie într-o măsură semnificativă la evoluţia procesului de ateroscleroză.

c. **Progresia leziunilor de ateroscleroză**

Acumularea lipidelor în peretele arterial iniţiază un proces inflamator, care împreună cu factorii de risc clasici: diabet zaharat, fumat, hipertensiunea arterială, hipoalfalipoproteinemie, induc nivele plasmatice decelabile de markeri inflamatori şi contribuie la activarea celulelor endoteliale şi dezvoltarea de disfuncţie endotelială. Activarea celulelor endoteliale induce expresia unor molecule de adeziune, iar odată cu adeziunea leucocitelor se stimulează secreţia de chemokine în intimă, ceea ce duce la migrarea înspre spaţiul subendotelial. Monocitele de la nivelul intimei se diferenţiază în macrofage şi exprimă nivele crescute de receptori, putând induce activarea macrofagelor şi secreţia de citokine, proteaze şi radicali liberi. Macrofagele înglobează şi internalizează fragmente de LDL-colesterol, detritusuri celulare şi formează celulele spumoase. De asemenea, concomitent, apare şi infiltrarea cu limfocite T, care produc interferon gamma, prin limfocitele Th-1, care la rândul lor induc sinteza altor citokine: factorul de necroză tumorală şi interleukina-1, potenţând prin acestea reacţia inflamatorie [10].

Odată cu apariţia plăcii de aterom, pentru a compensa creşterea grosimii intimei şi a menţine lumenul, remodelarea peretelui arterial devine un proces evident, în special la nivelul matricei extracelulare de la nivelul tunicii medii şi adventicei. Iniţial vasul afectat poate fi aparent normal angiografic, însă creşterea plăcii de aterom ajunge la dimensiuni suficiente să inducă tulburări de flux.

d. **Rolul inflamaţiei**

Ateroscleroza în prezenţa inflamaţiei devine un proces accelerat, fiind cunoscut faptul că anumite stări patologice cu inflamaţie cronică induc ateroscleroză accelerată, prin activarea plăcilor. Inflamaţia menţine şi conduce la progresia şi ruptura plăcilor de aterom, iar asocierea cu alţi factori de risc: fumat, dislipidemie, obezitate, diabet zaharat induc o expresie crescută a moleculelor de adeziune.

Limfocitele T, prin sinteza de interferon-y şi factorul de necroză tumorală a răspund la stimularea antigenică, reprezentând un răspuns imun adaptativ. Moleculele de adeziune de tip VCAM-1, exprimate de celulele endoteliale activate de citokine, atrag prin excelenţă doar celule ce se găsesc iniţial la nivelul plăcilor de aterom: monocite si limfocitele T. Caracterizarea moleculelor de adeziune a permis o explicaţie mecanicistă prin care celulele mononucleare aderă la endoteliul intact, această observaţie existând încă din 1958, fiind făcută de Poole şi Florey, pe modele animale. Proteina 1 monocitară chemoatractantă contribuie major la acest proces [19].

Odată ce monocitele s-au localizat intimai, ele suferă un proces de maturare, prin expresia crescută a CSF-M (factorul de stimulare a coloniilor macrofagice). Studiile in vitro arată că această expresie crescută induce proliferare şi apariţia centrului necrotic.

Monocitele proinflamatorii pot, la rândul lor, să inducă un set de macrofage proinflamatorii printr-un proces numit „activare clasică". Macrofagele reprezintă marea majoritate a leucocitelor de la nivelul plăcilor de aterom, iar mastocitele au apărut recent tot în modele experimentale, ca participante la procesul de ateroscleroză, fiind localizate cu predilecţie în adventice. De asemenea, IL-6, IFNy, IgE, agravează ateroscleroza indusă experimental [11].

Conceptul de inflamaţie ce contribuie la ateroscleroză şi apariţia unor noi markeri inflamatori, cât şi integrarea cu vechile modele de ateroscleroză vor permite, în viitor, o mai bună înţelegere a acestui proces degenerativ şi vor ajuta în dezvoltarea de noi terapii şi strategii de abordare a acestui proces.

e. **Calcificările arteriale**

Calcificările arteriale sunt frecvent întâlnite în ateroscleroză, dar şi în alte patologii care conduc la un proces accelerat de ateromatoză, de exemplu in boala cronică de rinichi sau

diabetul zaharat, fiind considerate mult timp un proces evolutiv normal. Însă s-a dovedit a fi mai degrabă o afecţiune sistemică, numeroase studii au găsit asocieri şi biomarkeri, însă nici unul nu a reuşit să explice întru totul mecanismul de inducere a procesului de calcificare. În plus, atât absenţa cât şi prezenţa calcificărilor coronariene pot explica ruptura plăcilor de aterom, ceea ce indică că relaţia nu este bazată pe cauzalitate. La ora actuală, există două teorii principale care încearcă să explice acest proces de calcificare, prima care stipulează că acest proces este unul evolutiv, progresiv, iar a doua teorie încearcă să explice procesul de calcificare prin mecanism imun ca răspuns la injuria endotelială, stres de forfecare al torentului sanguin turbionar sau stres oxidativ, ceea ce ar explica în parte de ce plăcile nu regresează la terapia cu statină.

CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

a. Tipuri morfohistologice de leziuni

Încă din 1995 s-a încercat să se descrie histologic leziunile aterosclerotice. Actualmente ele pot fi descrise în mai multe tipuri principale [12]:

- Tipul I: Leziune iniţială
- Tipul II Striurile lipidice:

a: leziune cu predispoziţie către progresie
b: leziune cu rezistenţă faţă de progresie

- Tipul III: Preateromul sau leziune intermediară
- Tipul IV: Ateromul sau placa ateromatoasă
- Tipul V

a: Fibroateromul sau placa fibrolipidică
b: Leziune calcificată
c: Leziune fibrotică

- Tipul VI: Leziune complexă sau placa complicată: leziune cu defect superficial cu sau fără hematom/hemoragie cu sau fără formare de tromb.

O clasificare care a fost ulterior intens dezbătută a fost clasificarea AHA [13], datorită faptului că este greu de aplicat în practica clinică. În anul 2000 a fost propusă o clasificare ce cuprindea şi caracterizări ale infiltratului inflamator, precum şi aspecte ale capişonului fibros [28]. Această clasificare cuprinde şi aspecte cu potenţial reversibil, precum îngroşarea intimală, xantomul intimai (acumulare luminală de celule spumoase) şi leziuni aterosclerotice progresive de tipul celor enumerate mai jos:

- *Îngroşarea intimală:* modificare în care sunt prezente celule musculare netede într-o matrice de proteoglicani cu depozite lipidice la nivel extracelular.
- *Îngroşarea intimată patologică cu leziuni erozive:* modificare asemănătoare cu cea de mai sus în care este prezentă şi eroziunea; tromboza este murală şi rar de tip ocluziv.
- *Placa de aterom cu capişon fibros:* cu miez necrotic format şi cu un capişon fibros extern; tromboza nu este prezentă. *Placa de aterom cu capişon fibros subţire:* la care capişonul fibros este subţire (<6 μm), conţine un infiltrat cu macrofage, limfocite, rare celule musculare netede, precum şi un miez necrotic localizat central; tromboza nu este prezentă, însă pot exista hemoragii intra-placă sau depozite de fibrină.
- *Placa de aterom cu capişon fibros şi cu prezenţa eroziunii:* aspecte asemănătoare cu cele de mai sus la care se adaugă eroziunea, iar tromboza este parietală, rar placa este ocluzivă. Nu există comunicare între miezul necrotic şi tromb.
- *Placa de aterom ruptă:* aici putem găsi fibroateromul cu fisurarea capişonului fibros; trombul este intraluminal şi comunică cu miezul necrotic situat central. În acest caz, tromboza este ocluzivă.
- *Placa de aterom cu nodulul calcificat:* în această leziune se constată o calcificare de tip

nodular pe o placă fibro-calcificată. Tromboza nu este, de obicei, ocluzivă.

- *Placa de aterom fibro-ca/cară* este bogată în fibre de colagen. Stenoza este semnificativă şi cu multiple arii de calcificare. Celulele inflamatorii sunt rare, poate fi prezent şi miezul necrotic, dar tromboza nu este prezentă.

Procesul aterosclerotic începe din copilărie, cu apariţia leziunii iniţiale (tipul I) şi dezvoltarea striurilor lipidice (tipul II). Ulterior se acumulează macrofage ce conţin particule mici de lipide şi se dezvoltă astfel celulele spumoase. Aceste striuri lipidice pot uneori regresa. Aceasta arată faptul că, prin simpla acumulare a lipidelor intraintimal, nu se produce automat formarea leziunii avansate. Tipul III de leziune, leziunea intermediară, face trecerea spre tipul IV conţinând depozite lipidice în regiunea extracelulară, precursoare ale nucleului lipidic central. Placa de aterom fibroasă (tipul V) este o placă de tip evolutiv ce se dezvoltă din striurile lipidice prin acumularea de ţesut conjunctiv. Se dezvoltă şi se măresc numărul de celule musculare netede, precum şi conţinutul lipidic intralezional. La periferia nucleului lipidic se dezvoltă capilare sanguine spre marginile lumenului vascular[13].

După vârsta de 40 de ani, ateroamele cu miez lipidic central (tipul IV) conţin straturi bine reprezentate de ţesut conjunctiv (tipul Va), predominant calcificat (Vb), sau predominant fibros (Vc), conţinând uneori fisuri cu sau fără hematom sau tromb şi constituind astfel leziunile de tip VI. Plăcile fibroase (coronariene) sunt, de obicei, excentrice şi nu reprezintă o cauză de sindrom coronarian acut atâta timp cât acestea rămân intacte. Acestea sunt heterogene în funcţie de conţinutul lipidic, celulele inflamatorii şi grosimea capişonului fibros. Tipul Vc este mai des întâlnit la arterele periferice, îndeosebi ale membrelor inferioare, unde presiunea hidrostatică şi stresul parietal pot favoriza formarea acestora.

b. **Leziuni aterosclerotice progresive, complicate, complexe**

Leziunile mai avansate sunt cele cu capişon fibros subţire şi nucleu lipidic dezvoltat. Acestea reprezintă placa vulnerabilă, deoarece au risc de ruptură la nivelul capişonului fibros. Creşterea numărului de macrofage creşte riscul de vulnerabilitate a plăcii, chiar dacă aceasta este nestenozantă. Leziunile complicate sunt cele care se pot transforma din leziuni subclasificate în leziuni fisurate, ulcerate, hemoragice şi/sau trombotice. Peter Libby arăta în articolul „Requiem pentru placa vulnerabilă" că riscul pentru dezvoltarea unui sindrom coronarian acut constă atât în ruptura plăcii de aterom, cât şi eroziunea acestora. În general, rupturile au loc la nivelul umerilor plăcii de aterom şi acolo unde sunt zone de acumulare de celule spumoase.

Asupra ductului arterial acţionează două tipuri de forţe, forţe care nu trebuie confundate: a) forţe de *tip radiar* (sau circumferenţial), ce se supun legii lui Laplace şi care sunt responsabile de ruptura plăcii de aterom; b) forţe de *tip tangenţial* (forţe de forfecare), forţe care sunt de intensitate mult mai mică şi generează disfuncţie endotelială.

IMAGISTICA PLĂCII DE ATEROM

Placa de aterom poate fi vizualizată prin diverse metode directe, cât şi indirecte, ce s-au dezvoltat pe parcursul timpului. Menţionăm următoarele metode imagistice: ecografice, radiologice, nucleare, optice, spectroscopice, enzimatice si histologice. Unele s-au dezvoltat ca o necesitate de a vizualiza structura plăcii şi a identifica placa vulnerabilă. Multe dintre aceste metode se folosesc în cercetare, fiind relativ costisitoare pentru a fi aplicate în practica clinică curentă.

Ecografia vasculară şi duplex ultrasonografia (DUS) este folosită des ca prim pas în

diagnosticul bolilor vasculare. Include ecografia în mod B, Dopplerul continuu pulsat şi color ca o metodă de a detecta şi localiza ateroscleroza precum şi a cuantifica extinderea şi severitatea obstrucţiei. Tehnicile moderne, precum imaginile de curgere tridimensionale obţinute cu ajutorul ecografiei 3D, precum şi folosirea ecografiei de contrast, îmbunătăţesc performanţele. Deşi folosirea lor în practica clinică este încă limitată, DUS poate detecta placa de aterom din stadiul subclinic, acest lucru fiind important în prevenţie şi tratamentul bolii aterosclerotice din faza preclinică. DUS oferă informaţii în ceea ce priveşte anatomia arterială şi hemodinamică. Are o sensibilitate de 85-90% şi o specificitate de 95% în detectarea plăcilor de aterom cu stenoze de peste 50%.

Ecografia intravasculară (IVUS). Limitările angiografiei în a vizualiza implicarea aterosclerotică în obstrucţia arterială a dus la necesitatea dezvoltării unor metode noi ce pot vizualiza şi structura peretelui arterial, compoziţia plăcii de aterom, dimensiunea şi distribuţia plăcilor[13]. Tehnica imagistică IVUS foloseşte sonde cu frecvenţe mai înalte decât ecografia noninvazivă: de 20-30 MHz. Sistemul transluminal este folosit încă din 1988. Actualmente, placa de aterom coronariană este definită ca o îngroşare de peste 0.3 mm a intimei, limita fiind încă intens dezbătută. Cu ajutorul acestei tehnici se pot clasifica leziunile aterosclerotice în diverse subtipuri în funcţie de ecodensitatea, prezenţa sau absenţa umbrelor sau a reverberaţiilor. În ciuda tehnicii costisl toare, această metodă poate depista plăcile la risc şi se poate interveni ţintit. Rezoluţia axială este de 150-200 μm[13].

Histologia virtuală (VH). Analiza spectrală IVUS în domeniul radiofrecvenţei oferă o analiză mai detaliată a compoziţiei şi a morfologiei plăcii de aterom. Astfel, analiza cu ajutorul radiofrecvenţei poate clasifica structura plăcii de aterom în patru componente majore: ţesut fibros (verde închis), fibrogrăsos (galben-verzui), nucleul necrotic (roşu), conţinutul în calciu (alb). Se pot astfel realiza reconstrucţii tridimensionale ale plăcii de aterom, asemănătoare histologiei clasice, folosindu-se imaginile color utile în definirea plăcii vulnerabile. Clasificarea plăcilor de aterom pe baza imaginilor oferite de histologia virtuală se face în: (a) fibroateroame cu capişon fibros subţire, (b) fibroateroame cu capişon fibros gros, (c) îngroşare patologică a intimei, (d) placa fibrotică şi (e) placa fibrocalci ficată.

Elastograma intravasculară (IVUS-E). Principiul se bazează pe măsurarea distensibilităţii a două puncte adiacente din imaginea IVUS măsurate la două valori presionale intraluminale diferite. Utilizând analiza de corelaţie a datelor de frecvenţă înaltă a radiofrecvenţei, se poate determina straiu-ul radiar intracoronarian. Aceasta se poate suprapune pe imaginile obţinute din IVUS. Deoarece forţa presională acţionează doar pe suprafaţa luminală, o evaluare a proprietăţilor mecanice (de deformare) - intitulată *palpografie* - s-a dezvoltat evaluând primii 450 micrometri din grosimea vasului. Palpografia studiază proprietăţile mecanice ale ţesutului la suprafaţa plăcii, acolo unde poate să apară ruptura plăcii de aterom. Este o tehnică de evaluare a elasticităţii, strainului şi distensibilităţii plăcii de aterom, putându-se astfel studia geometria plăcii vulnerabile. În funcţie de distensibilitate se poate crea o imagine tridimensională color în care, în funcţie de clasificarea Rotterdam (I-IV), deformarea poate fi vizualizată în culori de la albastru, roşu spre galben (deformarea, respectiv strain-ul). Aceste imagini se bazează pe transformarea unui modul matematic al distensibilităţii, intitulat modulul Young, în imagine şi de aceea nu poate fi interpretat direct ca o componentă a ateromului, ci doar prin suprapunere cu IVUS. Pentru a depăşi această limitare, s-a dezvoltat *modulograma,* ce converteşte elastograma obţinută din IVUS-HD în imagini structurale. Există o bună corelare între aspectele imagistice ale modulogramei cu cele ale imaginilor histologice[14].

Angiografia a fost considerată standardul de referinţă în imagIstIca vasculară, dar datorită caracterului invaziv şi a riscului de complicaţii, a fost înlocuită cu alte metode mai puţin invazive, cu excepţia bolii arteriale cu localizare infrapoplitеală. Metoda este utilă în cazul discrepanţelor între imaginile obţinute prin diverse tehnici noninvazive[13].

Angio-CT are avantajul timpului scurt de investigaţie şi a reducerii artefactelor de mişcare sau respiraţie în timpul examinării. Avantajele constau şi în achiziţia rapidă a imaginilor, disponibilităţii largi, rezoluţia crescută şi reconstrucţia 3D. Precum DSA şi MRA, CT poate furniza informaţii în ceea ce priveşte localizarea şi severitatea obstrucţiei plăcii de aterom, precum şi statusul arterei în amonte sau aval, esenţial în determinarea strategiei intervenţionale. Limitele investigaţiei constau în faptul că ea nu oferă date în ceea ce priveşte modificările hemodinamice şi funcţionale, expunerea la radiaţii şi folosirea substanţei de contrast iodate (în investigarea pacienţilor cu boală cronică de rinichi, reacţii alergice). Sensibilitatea şi specificitatea metodei de a depista plăci de aterom cu stenoze de peste 50% la nivelul arterei aorto-iliace este de 96% şi, respectiv, de 98%. Pentru regiunea femuro-poplitеală este de 97% şi, respectiv, 94%. Marele avantaj constă în vizualizarea calcificărilor, clipurilor, stenturilor, bypasurilor şi concomitent a anevrismelor. Dincolo de limitele generale, capcanele evaluării plăcii de aterom stenozante constau în calcificările severe, îndeosebi la arterele distale[24]. Inflamaţia coronariană inhibă adipo-geneza în ţesutul gras perivascular. Recent s-a dezvoltat un nou biomarker imagistic, derivat din indicele de atenuare perivasculară determinat prin angio-CT şi intitulat indexul de atenuare a ţesutului gras perivascular (FAI). Utilitatea acestuia de a prezice vulnerabilitatea plăcii de aterom a fost arătată în studiul „CRISP-CT" (Cardiovascular RISk-Prediction using Computed Tomography).

Angio-RMN (MRA) este utilă pentru investigarea arterelor periferice şi a plăcilor de aterom, folosind ca substanţă de contrast gadolinium sau cu tehnici non-contrast (cu rezoluţie mai mică şi susceptibile artefactelor). Avantajul este că nu folosesc substanţe de contrast iodate (contraindicate în diverse boli renale) şi au o rezoluţie mai bună pentru ţesuturi moi, deşi uneori prezintă artefacte de mişcare. Calcificările vasculare ce-ar putea afecta procedura de revascularizare sunt uneori subestimate. Stenturile endovasculare nu sunt evaluabile prin MRA. Sensibilitatea şi specificitatea este de 95% pentru diagnosticul de segment stenotic sau ocluziv. Oricum, MRA are tendinţa de a supraestima gradul stenozei, nu poate vizualiza calcificările arteriale, utile în estimarea severităţii stenozei si a leziunilor calcificate. În centr le cu exp rienţă, are o acurateţe mai mare decât DUS si CT pentru artera tibială 13.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este utilă în diagnosticul arterit, precum boala Takayasu, arterita cu celule gigante. Este mai puţin folosită pentru evaluarea leziunilor aterosclerotice în practica clinică cotidiană[14].

Tomografia de coerenţă optică (OCT) este o investigaţie intravasculară cu o rezoluţie mare, bazată pe o sursă de lumină. Aceasta poate detecta structura plăcii de aterom, compoziţia acesteia, grosimea capişonului fibros, dimensiunea nucleului lipidic, ţesutul necrotic, prezenţa macrofagelor şi a trombilor intramurali. Rezoluţia axială este de 10-20 micrometri, dar cu o penetrare limitată la 1.5-2mm. OCT are o limitare a penetrării parietale şi nu este capabilă să evalueze încărcarea aterosclerotică completă. Rezoluţia pentru detectarea îngroşării neointimale este mai bună la OCT vs IVUS, precum şi în evaluarea poziţionării stenturilor. FD-OCT în domeniul de frecvenţă poate depăşi limitările în ceea ce priveşte riscul investigaţiei clasice.

Tomografia cu emisie de fotoni individuali (SPECT) combină două tehnologii imagistice

CT cu imagistica bazată pe trasori radioactivi. Este mai puţin folosită pentru detectarea plăcii de aterom, doar în combinaţie cu alte metode imagistice, sub formă de tehnici combinate: fuziune sau hibrid.

Spectroscopie în infraroşu apropiat (NIRS) permite detectarea diverselor componente chimice şi biologice bazate pe absorbţia luminii de diverse molecule organice. Lumina este aplicată pe ţesutul studiat, studiindu-se reflexiile spectrale cu lungime de undă între 400 nm şi 2400 nm. Aceasta permite o analiză calitativă şi cantitativă detaliată a sintezei chimice. A fost prima tehnică intravasculară ce permite caracterizarea conţinutului lipidic al plăcii de aterom. Studiile in vivo şi ex vivo au arătat că NIRS poate diferenţia placa stabilă de cea vulnerabilă. Sensibilitatea şi specificitatea pentru detecţia plăcii vulnerabile este de: 90% şi, respectiv, 93% pentru nucleul lipidic, 77% şi, respectiv, 93% pentru capişonul subţire, precum 84% şi, respectiv, 89% pentru detectarea celulelor inflamatorii. Este posibil chiar să poată fi folosită pentru determinarea pH-ului ţesutului studiat. Dezavantajul constă în imposibilitatea evaluării dimensiunilor plăcii de aterom. Pentru a depăşi aceste limite, actualmente se dezvoltă tehnici hibrid de imagistică a plăcii de aterom ce asamblează în aceeaşi sondă un transducer IVUS cu o sursă de lumină pentru NIRS, achiziţionând astfel 'imagini' IVUS-NIRS [14].

Angioscopia este o tehnică imagistică invazivă ce evaluează suprafaţa lumenului arterial prin examinare directă a vaselor pe interior. Plăcile aterosclerotice pot fi vizibile bine demarcate în alb, galben sau galben-portocaliu, protruzând spre lumen. Galben intens sau galben-portocaliu denotă o încărcare lipidică, cu un nucleu necrotic dezvoltat şi capişon fibros subţire. Prin această tehnică se poate elucida interacţiunea morfologică între tromb şi placa de aterom. Cele colorate în alb sau alb-gri corespund plăcilor fibroase. Ulterior se dezvoltă angioscopia moleculară, ce permite observarea LDL-oxidat, colagenul şi macrofagele.

Imagistica nucleară. Cel mai important avantaj al acestor tehnici este sensibilitatea mare a acestora, ceea ce înseamnă detectarea ţintelor foarte mici în domeniul molecular cu doze reduse de trasor. Până de curând, imaginile vasculare SPECT şi PET au fost umbrite de o rezoluţie spaţială mică (4-10 mm). Actualmente au apărut tehnici hibrid ce combină metodele de imagistică nucleară, precum SPECT şi PET, cu imagini de rezoluţie mare, precum CT şi RMN în sistem dual [14]. 18F-NaF PET-CT este o tehnică imagistică de tip hibrid ce-ar putea, în viitor, să fie folosită pentru identificarea plăcii vulnerabile[32].

Angiografia cu fluoresceină a revoluţionat cercetarea preclinică datorită sensibilităţii, costeficienţei şi faptului că poate fi folosită cu o largă aplicabilitate de la studiul micro- la cel macroscopic, precum şi aplicată de la in-vivo la ex-vivo.

Actualmente, impactul principal al imagisticii optice în domeniul plăcilor de aterom inflamate este în domeniul preclinic. Principala unealtă, precum microscopia în imunofluorescenţă ex-vivo, precum şi citometria de flux, sunt frecvent utilizate pentru a valida noi metode şi substanţe folosite în imagistică pe modelele de rozătoare. Comparabil cu PET-CT, adăugarea recentă a imaginilor anatomice hibride, de exemplu CT-mediată prin fluoresceină, permite identificarea exactă a sursei histologice a semnalului molecular.

Metode noi de vizualizare a plăcii de aterom vulnerabile constau în combinarea metodelor histologice cu cele moleculare ce ţintesc liganzii moleculari ai matricei de metaloproteinază 2. Mieloperoxidaza este o ţintă în imagistica moleculară utilă şi pentru terapia de stabilizare a plăcii de aterom cu risc înalt.

PLACA VULNERABILĂ/PACIENTUL VULNERABIL

Placa vulnerabilă a fost definită ca fiind placa predispusă să devină responsabilă pentru

apariţia evenimentelor cardiovasculare sau a decesului, indiferent de forma, instabilitatea ei sau stenoza produsă de aceasta.

Sunt considerate plăci vulnerabile: plăcile rupte, plăcile hemoragice, cele predispuse la eroziune sau care conţin noduli calcificaţi, cât şi plăcile cu stenoză semnificativă care au determinat un eveniment major cardiovascular. Plăcile considerate vulnerabile au următoarele caracteristici: miez lipidic bogat, capişon fibros subţire, semne de inflamaţie activă, neoangiogeneză, hemoragie în placă sau denudare endotelială [15]. Din punct de vedere funcţional, placa instabilă este adesea nestenozantă şi prezintă risc crescut de a se ulcera, cu formare de trombi intraluminali după expunerea la un factor declanşator. Studiile experimentale pe animale au arătat că nivelurile crescute de angiotensină II se asociază cu un număr crescut de astfel de plăci, explicând rolul IECA în prevenţia infarctului miocardic acut. Alte mecanisme postulate ca factori destabilizatori ai plăcii sunt: creşterea numărului de limfocite Th 1, neovascularizaţia, Fas ligand, ligandul inductor de apoptoză legată de TNFa, forţele vasculare şi hemodinamice (stresul parietal).

Ipoteza plăcii vulnerabile, în special semnificaţia ei clinică, a fost pusă la îndoială de rezultatele unor studii clinice prospective: studiul PROSPECT, VIVA şi ATHEROREMO-IVUS [16] care au arătat că majoritatea acestor plăci nu prezintă instabilitate clinică şi provoacă rareori sindroame coronariene.

În timp ce ruptura plăcii de aterom nu mai reprezintă principalul mecanism al SCA, se pare că eroziunea superficială la nivelul acestora devine din ce în ce mai frecventă, determinând evenimente coronariene acute.

Vulnerabilitatea plăcilor aterosclerotice poate fi evaluată prin multiple metode imagistice invazive şi noninvazive, precum şi prin markeri plasmatici. Angiografia coronariană are o sensibilitate scăzută în depistarea leziunilor nestenozante şi nu poate aprecia structura parietală. Imagistica intravasculară cu ultrasunete (IVUS) este o metodă nouă, ce evidenţiază remodelarea arterială, iar analiza prin radiofrecvenţă permite vizualizarea histologiei virtuale. O altă tehnică care utilizează fascicul laser infraroşu este tomografia de coerenţă optică, ce permite identificarea diferitelor tipuri de plăci de aterom şi cuantificarea grosimii capişonului fibros. Trombusul intracoronarian poate fi detectat cu o sensibilitate de 100%.

Termografia coronariană detectează schimbările subtile de temperatură ce apar la nivelul plăcilor aterosclerotice rupte sau inflamate. Măsurarea temperaturii plăcii are valoare prognostică postangioplastie: o diferenţă de peste 0.5 °C între placă şi perete indemn asociază o probabilitate de 41 % de efecte adverse (reinfarctizare, angină, deces), studiu efectuat pe o perioadă de 18 luni [17].

Spectroscopia cu infraroşu apropiat (NIRS) identifică miezul lipidic şi structura chimică, inflamaţia şi temperatura plăcii. Studiile care au utilizat NIRS au arătat că miezul lipidic bogat se asociază leziunilor responsabile de apariţia STEMI şi unui risc crescut periprocedural [18].

Tratamentul de stabilizare a plăcii de aterom vulnerabile include modificări ale dietei, terapii sistemice şi locale în cazul leziunilor avansate. Terapiile sistemice cu evidenţe clinice includ: statinele, aspirina, clopidogrel asociat cu aspirina, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocante. PCSK-9 ar putea avea, de asemenea, rol în stabilizarea plăcii de aterom prin degradarea receptorilor LDL.

Noţiunea de *pacient vulnerabil* se referă la pacientul cu predispoziţie pentru tromboza coronariană acută, care are o încărcătură aterosclerotică mare, plăci vulnerabile şi trombogenicitate sanguină crescută. Acest concept explică faptul că pacienţii cu sindrom coronarian acut rămân la risc crescut de evenimente ischemice recurente în perioada de după evenimentul iniţial; astfel, după angioplastia cu succes a leziunii, riscul unui eveniment indus de altă leziune este de 10% în următorul an şi 5% în fiecare următori 4 ani. În concluzie,

pacientul vulnerabil poate avea „sânge vulnerabil" (predispus la tromboză), „miocard vulnerabil" (predispus la aritmii) şi cel putin „o placă vulnerabilă".

ATEROSCLEROZA SUBCLINICĂ

Ateroscleroza subclinică poate fi definită prin acea dezvoltare a plăcii de aterom ce nu produce încă simptomatologie clinică. Noţiunea este asemănătoare cu ateroscleroza preclinică, ce descrie placa de aterom asimptomatică. Ateroscleroza subclinică poate fi determinată: direct, prin ecografie vasculară sau scorul de calciu (precum în studiu PESA)19, cât şi indirect, prin biomarkeri vasculari determinaţi prin tehnici noninvazive. Aceşti biomarkeri vasculari sunt: grosimea intimă-medie, indicele gleznă-braţ, viteza undei pulsatile aortice, studiul undei reflectate, evaluarea disfuncţiei endoteliale.

Acurateţea riscului SCORE poate fi îmbunătăţită prin adăugarea acestor markeri, îndeosebi la pacienţii cu risc moderat (SCORE 1-5 sau persoane de vârstă mijlocie).

Determinarea directă a aterosclerozei subclinice se poate face prin ecografie arterială: ecografie carotidiană, aortică şi iliofemurală. Ateroscleroza subclinică coronariană se poate determina cu ajutorul scorului de calciu coronarian. Aceste calcificări indică un stadiu avansat de ateroscleroză subclinică. Deşi ateroscleroza coronariană nu implică neapărat calcificări, extinderea acestora se corelează cu gradul de ateroscleroză. Astfel, scorul de calciu nu este un indicator al instabilităţii plăcii aterosclerotice. Unul din studiile de referinţă pentru ateroscleroza subclinică îl reprezintă studiul PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) [19] la al cărui design a avut o contribuţie esenţială şi Valentin Fiister. În acest studiu a fost evaluată ateroscleroza subclinică prin metoda ecografiei directe la nivel carotidian, aortic şi ilio-femural, cât şi prin evaluarea scorului de calciu.

Identificarea precoce a aterosclerozei subclinice poate duce la o modificare mai agresivă a stilului de viaţă. Majoritatea studiilor clinice au fost efectuate prin tomografia computerizată a toracelui pentru evaluarea scorului coronarian de calciu, evaluarea ecografică a carotidei pentru plăci de aterom, precum şi măsurarea grosimii intimă-medie. Acestea sunt folosite pentru a defini crearea aterosclerotică înaintea dezvoltării evenimentelor clinice. Altă metodă folosită pentru detectarea şi evaluarea progresiei aterosclerozei în arterele periferice este indicele gleznă-braţ (ABI).

Ecografia carotidiană: Infiltrarea straturilor subintimale ale arterelor de către lipide şi celule inflamatorii constituie un proces precoce în continuumul aterosclerotic. Tehnicile imagistice cu o rezoluţie adecvată spaţial pot depista din timp modificări minime ale peretelui arterial ce se asociază cu ateromul, fibroză şi progresia rigidităţii arteriale, ce fac parte din procesul de îmbătrânire vasculară. Îngroşarea complexului intimă-medie şi prezenţa plăcii de aterom în multiplele ei forme, poate reprezenta o ateroscleroză generalizată. Deşi trataţi de multe ori distinct, aceşti doi biomarkeri vasculari: grosimea intimă-medie şi prezenţa plăcilor de aterom sunt de multe ori prezenţi şi evaluaţi ecografic împreună (oferind informaţii prognostice complementare). Locaţia folosită cel mai des pentru această evaluare este carotida comună şi bifurcaţia acesteia, putând fi uneori studiaţi şi la nivelul aortei şi arterei ilio-femurale I9.

Grosimea intimă-medie (IMT) este distanţa măsurată prin vizualizarea ecografiei carotidiene a unei linii duble (situată pe ambii pereţi ai arterei carotide comune) într-o secţiune longitudinală. Aceste linii duble constau în imaginile a două limite anatomice: lumen-intimă şi interfaţa medie-adventice. Această definiţie este conformă cu studiile care au comparat imaginea ecografică de corelare a IMT cu anatomia şi histologia carotidiană. Valoarea limită a IMT este 0.9 mm. Plăcile de aterom sunt definite ca structuri localizate ce protruzează

lumenul cu cel puţin 0.5 mm sau cu cel puţin 50% din valoarea IMT adiacent; sau o valoare a IMT ce depăşeşte J,5 mm. Aceste definiţii permit clasificarea majorităţii leziunilor ecografice carotidiene.

Indicele gleznă-braţ (ABI). Determinarea indicelui gleznă-braţ este prima etapă după examinarea clinică la un pacient cu suspiciune de boală arterială periferică. Un ABI :::;0.90 are o sensibilitate şi o specificitate de 75%, respectiv 86% pentru boala vasculară periferică a membrului inferior. Este o investigaţie utilă în diagnosticul şi urmărirea bolii arteriale periferice a membrelor inferioare. Reprezintă un marker al aterosclerozei generalizate şi riscului cardiovascular. O scădere a ABI sub 0,9 este asociată cu o creştere a riscului de mortalitate generală şi cardiovasculară de două până la trei ori. Un ABI >1.40 reprezintă o rigiditate arterială marcată (medio-calcoză - calcificări ale tunicii medii) şi, de asemenea, este asociat cu un risc crescut de evenimente şi mortalitate cardiovasculară. Este mai frecventă la pacienţii vârstnici, diabetici şi cu boală cronică de rinichi. ABI adăugat riscului SCORE permite creşterea riscului cardiovascular mic de la o tremie până la o cincime din pacienţi. Este o metodă de evaluare a riscului cardiovascular la diverse grupe etnice, independent de alţi factori de risc. În comparaţie cu IMT şi scorul de calciu coronarian, ABI este mai puţin costisitor, simplu, uşor de efectuat şi consumă mai puţin timp. Societatea europeană de cardiologie recomandă efectuarea indicelui gleznă braţ la toţi pacienţii:

a) -cu suspiciune de arteriopatie a membrelor inferioare: - absenţa pulsului la extremităţile inferioare cu sau fără sufluri la nivelul arterelor; - claudicaţie intermitentă tipică sau simptome sugestive de boală arterială periferică a membrelor inferioare; - răni care nu se vindecă.

b) -cu risc de boală arterială periferică datorită: - bolii coronariene, - anevrismului de aortă abdominală, - boală cronică renală, - insuficienţă cardiacă.

c) -asimptomatici clinic, cu risc pentru boală arterială periferică: - vârstă >65 ani; - pacienţi cu vârsta <65 ani, dar cu risc cardiovascular crescut; - pacienţi >50 ani cu antecedente familiale de boală arterială periferică.

La indivizi sănătoşi, în mod fiziologic, tensiunea sistolică este mai mare la membrele inferioare în comparaţie cu membrele superioare. Acest lucru se datorează unui efect combinat de: amplificare şi de reflexie a undei pulsatile; precum şi datorită unor modificări în grosimea peretelui arterial, atribuit efectului de presiune hidrostatică. Acest raport poate fi cuantificat în indicele gleznă-braţ. În timp ce ABI este calculat, în mod tradiţional, pentru fiecare picior, luând în calcul: cea mai mare valoare între tensiunea sistolică determinată la tibială posterioară respectiv pedioasă împărţită la cea mai mare valoare dintre tensiunea sistolică de la ambele braţe. Pentru evaluarea riscului cardiovascular este folosită cea mai mică valoare a celor două ABI-ului (dreaptă, stangă). La subiecţii sănătoşi, cu risc cardiovascular mic, au fost raportate diferite minime (<0,02) între valorile ABI raportate la bărbaţi versus femei, precum şi între valorile ABI la subiecţi cu descendenţă africană versus alte grupuri etnice.

Rigiditatea arterială derivă în mod esenţial din arterioscleroză (boală a tunicii medii arteriale datorată unei îmbătrâniri accelerate) şi este mai puţin datorată aterosclerozei. Rigiditatea arterială se dezvoltă în timp prin înlocuirea fibrelor de elastină cu fibre de colagen, mai puţin distensibile. Datorită faptului că undele de puls circulă mai repede în tuburi rigide, pierderea complianţei rezultă în creşterea vitezei undei pulsatile. Astfel, viteza undei pulsatile reprezintă „gold standardul" pentru rigiditatea arterială ca marker al arteriosclerozei. Diverşi factori de risc cardiovasculari alterează compoziţia şi proprietăţile mecanice ale peretelui arterial făcându-l mai puţin compliant. Afectarea primară survine la

arterele de tip elastic, precum aorta şi apoi la arterele de tip muscular precum cele din periferie. Există o multitudine de metode noninvazive pentru măsurarea rigidităţii arteriale. Viteza undei pulsatile poate fi măsurată în diverse porţiuni ale arborelui arterial: regional sau local. Rigiditatea arterială se dezvoltă ca un biomarker promiţător pentru viitor. Metodele cele mai folosite pentru determinarea rigidităţii arteriale sunt: viteza undei pulsatile şi indexul vascular inimă-gleznă (CAVI). CAVI are un avantaj teoretic că nu este dependent de tensiunea arterială şi a fost corelat atât cu arterioscleroza, cât şi cu ateroscleroza. În practica clinică zilnică, rigiditatea poate fi măsurată prin presiunea pulsată ce reprezintă diferenţa dintre tensiunea sistolică şi tensiunea diastolică.

Viteza undei pulsatile (PWV). Viteza undei pulsatile determinată de la artera carotidă la artera femurală (cfPWV) indică o rigiditate a arterelor mari de tip aortic şi este încă considerată ca „gold standard-ul" pentru măsurarea rigidităţii arteriale datorită fiabilităţii şi metodologiei uşoare de determinare şi datorită corelării cu morbi-mortalitatea de cauză cardiovasculară. Pragul de 1Omis, propus in ghidul ESC/ESH 2014, se bazează pe studii epidemiologice. Un număr mare de persoane clasificate la risc moderat pot fi reclasificate la risc înalt pe baza determinării PWV. Utilitatea determinării PWV pentru prevenţia primară şi secundară este de recomandare Ila, nivel de evidenţă A. Această valoare este influenţată de vârsta şi de presiunea din vas. Se pare că inhibitorii de enzimă de conversie şi inhibitorii receptorilor de angiotensină reduc viteza undei pulsatile independent de reducerea tensiunii arteriale. Distensibilitatea arterială la normotensiv scade de la arterele mari, precum aorta, spre vasele periferice, precum radiala, în comparaţie cu distensibilitatea arterială la persoanele hipertensive, ce este scăzută chiar şi la arterele mari de tip aortic.

Calcificarea coronariană (CAC) este o măsură a încărcăturii aterosclerotice a arterelor coronariene, determinată prin tomografie computerizată. Alte componente ale plăcii de aterom, precum încărcarea grasă şi componenta fibrotică ce acompaniază CAC, nu pot fi vizualizate. Prezenţa CAC ce indică cel puţin prezenţa plăcii de aterom este definită prin scorul de calciu sau scorul Agatston >O. Un scor Agatston > = I00 indică o placă semnificativă clinic, ce ar necesita un management mai agresiv al factorilor de risc cardiovascular. Un scor > = 400 indică necesitatea unei evaluări mai amănunţite pentru boala coronariană (precum testarea la efort sau imagistica de perfuzie).

Evaluarea funcţiei endoteliale. Endoteliul reglează o multitudine de aspecte ale homeostaziei vasculare, eliberând molecule vasoactive consecutiv stimulilor fizici şi chimici. Una din principalele substanţe vasodilatatoare eliberate de endoteliu la stimulii hipoxici este „endothelium-derived relaxing factor" (EDRF). Oxidul nitric este mediatorul principal al efectelor vaso-protective şi un vasodilatator puternic; el are, de asemenea, un efect antiinflamator, antiproliferativ şi antitrombotic.

În procesul aterosclerotic, disfuncţia endotelială este prezentă din fazele iniţiale, cu mult înainte ca modificările structurale să fie prezente. Această disfuncţie contribuie la formarea, dezvoltarea şi progresia aterosclerozei, precum şi la ruptura plăcii de aterom. În practica clinică zilnică, disfuncţia endotelială poate fi indirect determinată măsurând albuminuria.

Cele mai folosite metode de evaluare a funcţiei endoteliale sunt (a) *directe sau invazive:* - vasoreactivitatea coronariană epicardică evaluează funcţia endotelială a arterelor coronariene epicardice; evaluarea funcţiei coronariene se realizează la nivel microvascular şi (b) *noninvazive:* vasodilataţia mediată de flux la nivelul arterei brahiale; şi „EndoPAT" (metoda otopletismografică) bazată pe determinarea modificărilor microvascularizaţiei la nivelul degetelor.

Dincolo de tehnicile invazive efectuate în laboratorul de angiologie, tehnicile nonivazive, datorită faptului că sunt mai uşor de efectuat, sunt mai uşor de implementat în practica clinică. Cea mai folosită metodă de evaluare a funcţiei endoteliale este vasodilataţia mediată de flux. Această metodă evaluează capacitatea endoteliului de a elibera oxidul nitric consecutiv unui stimul hipoxic aplicat la nivelul arterei brahiale, măsurând vasodilataţia ei după obstrucţie (hipoxie prin obstrucţie arterială realizată cu manşonul tensiometrului)20_

BIBLIOGRAFIE

I. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet - Reviewed June. 2016.
2. Asselbergs FW, Guo Y, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Tragante V, Chen YD, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. Am J Hum Genet. 2012;91(5):823-838.
3. Merkel M., Eckel R.H., Goldberg I.J. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. J. Lipid. Res. 2002;43: I997-2006. doi: 10. 1194/jlr.R200015-JLR200.
4. Pon JR, Marra MA. MEF2 transcription factors: developmental regulators and emerging cancer genes. Oncotarget. 20I6; 7:2297-2312. doi: I0.18632/oncotarget.6223.
5. Mashima R., Okuyama T The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives., Redox Biology Volume 6, December 2015, Pages 297-310 https://doi.org/ IQ.IOI6/j .redox.2015.08.00.
6. F. R. ROSENDAAL P. H. REITSMA Genetics of venous thrombosis First published: l3 July 2009 https://doi.org/1 Q. 1111 /j .153 8-783 6.2009. 03394.x.
7. Blausen.com staff (2014). ,,Medical gallery of Blausen Medical 2014". Wiki Journal of Medicine I (2): 10. doi:10.15347/wjm/2014.0I0.
8. Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen IDL, VLDL, Chylomicrons and atherosclerosis. AEur J Epidemiol. 1992 May; 8 Suppl I():92-8.
9. Pirro M, Schillaci G, Paltriccia R, Bagaglia F, Menecali C, Mannarino MR, Capanni M, VelardiA,Mannarino E., lncreased ratio of CD31+/ CD42- microparticles to endothelial progenitors as a novei marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia Arterioscler Thromb Vase Biol. 2006 Nov; 26(11):2530-5.
1Q. Pirro M, Siepi D, Lupattelli G, et al. Plasma C-reactive protein in subjects with hypohyperalpha lipoproteinemias. Metabolism. 2003;52:432-436.
11. Wang J, Cheng X, Xiang M-X, Alanne-Kinnunen M, Wang J-A, Chen H, He A, Lin Y, Tang T-T, Tu X, Sjoberg S, Sukhova GK, Liao YH, Conrad DH, Yu L, Kawakami T, Kovanen PT, Libby P, Shi G-P. Immunoglobulin E promotes vascular wall cel! inflammatory molecule expression, apoptosis, and atherogenesis. J Clin Invest. 2011;121:3564-3577.
12. Carmen Ginghină. Mic tratat de cardiologie - Ediţia II. Editura Academiei Române 2017, pag 211-216.
13. Guidelines on myocardial Revascularization - The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) European Heart Journal (2014) 35, 2541-2619.
14. Dimitris Tousoulis, Andreas Synetos, Coronary Artery Disease: From Biology to Clinica! Practice 2018; ISBN978-0-12-811908-2 chap 3.5.2. Invasive imaging Techniques pg. 359-376.
I5. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque.J Am Coli Cardiol. 2006;47:C13-C18.
16. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, si colab.Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. JACC Cardiovasc lmaging. 2011;4:894-901.
17. Toutouzas K, Synetos A, Stefanadi E, şi colab. Correlation between morphologic characteristics and local temperature differences in culprit lesions of patients with symptomatic coronary artery disease. J Am Coli Cardio!. 2007;49: 2264-2271.
18. Roleder T, Kovacic JC, Ali Z, şi colab. Combined NIRS and IVUS imaging detects vulnerable plaque using a single catheter system: a head-to-head comparison with OCT. Eurolntervention. 2014; I0:303-311.
19. Leticia Fernăndez-Friera, Jose L. Pefialvo, Antonio Fernăndez-Ortiz, Borja lbafiez, Beatriz L6pez-Melgar, Martin Laclaustra, Belen Oliva, AgustînMocoroa, Jose Mendiguren, Vicente

Martînez de Vega, Laura Garcia, Jesus Molina, Javier Sânchez-Gonzâlez, Gabriela Guzmân, Juan C. Alonso-Farto, Eliseo Guallar, Fernando Civeira, Henrik Sillesen; Stuart Pocock, Jose M. Ordovâs, Gines Sanz, Luis Jesus Jimenez-Borreguero, Valentin Fuster. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study Circulation. 2015; 131:2104-2113.

20. Andreas J. Flarnmer, Todd Anderson, David S. Celermajer, Mark A. Creager, John Deanfield Peter Ganz, Naomi M. Hamburg, Thomas F. Li.ischer, Michael Shechter, Stefano Taddei, Joseph A. Vita and Arnir Lerrnan The Assessrnent of Endothelial Function: Frorn Research Into Clinica! Practice Circulation. 2012; 126: 753-767.

CAPITOLUL

20

Boala coronariană cronică

Fiziopatologie 412
Tablou clinic 413
Investigaţii 414
Investigaţii de bază 414
Teste funcţionale 416
Investigaţii anatomice de evidenţiere a aterosclerozei coronariene 417
Diagnostic şi stratificarea riscului 418
Istoria naturală şi prognostic 419
Tratament 420
Tratamentul de scădere a riscului cardiovascular 420
Tratamentul antiischemic 422
Managementul medical al pacientului cu angină pectorală stabilă 425
Revascularizarea miocardică în angina pectorală stabilă 425
Bibliografie 428

Boala coronariană cronică sau cardiopatia ischemică cronică este rezultatul reducerii fluxului de sânge ce irigă miocardul. Debitul sanguin este, de regulă, suficient pentru funcţionarea sau măcar pentru viabilitatea miocardului în repaus, însă este limitat atunci când cordul efectuează un lucru mecanic crescut, ducând la apariţia suferinţei ischemice a miocardului, care se remite după încetarea suprasolicitării. Suferinţa ischemică a miocardului se manifestă tipic prin durere retrosternală (angina pectorală), însă există numeroase cazuri în care durerea este absentă.

Sub denumirea de boală coronariană sau sindrom coronarian cronic (SCC), alături de angina stabilă de efort, definită prin simptome stabile cel puţin 2 luni, au mai fost grupate şi alte tipuri clinice de cardiopatie ischemică, în care există ischemie miocardică reversibilă, simptomatică sau asimptomatică, sau în care există ateromatoză coronariană cunoscută, reziduală după un eveniment clinic sau după revascularizare, toate aceste tipuri manifestându-se prin stabilitate pe termen mediu:

- infarctul miocardic cronic (după 1 an);
- pacienţii după angioplastie sau bypass aortocoronarian;
- ischemia silenţioasă;
- angina vasospastică (cazurile cronice, fără necroză sau aritmii);
- angina microvasculară;
- ateromatoză coronariană importantă, însă cu stenoze nesemnificative (<50%);
- cardiomiopatia ischemică.

Odată cu stabilizarea după sindromul coronarian acut sau după revascularizare miocardică, pacienţii pot fi încadraţi în sindrom coronarian cronic, deşi pentru o perioadă trebuie urmăriţi mai atent, deoarece complicaţiile se produc în special în primul an de evoluţie[1].

FIZIOPATOLOGIE

Circulaţia coronariană este esenţială pentru funcţionarea întregului organism. Din acest motiv, în situaţiile critice, de hipotensiune severă, organismul asigură, în primul rând, perfuzia coronariană şi cerebrală (centralizarea circulaţiei), chiar cu riscul compromiterii altor organe. Perfuzia coronariană se face predominant în diastolă (în proporţie de 82% la nivelul arterei descendente anterioare, respectiv 55% în artera coronară dreaptă), tahicardia excesivă determinând ischemie miocardică prin scurtarea diastolei.

Spre deosebire de alte ţesuturi, extracţia oxigenului la nivelul miocardic este aproape maximală în repaus, ceea ce face ca singurul mecanism prin care se poate satisface o necesitate mai mare de oxigen a miocardului să fie creşterea fluxului coronarian. Există 3 determinanţi ai consumului de oxigen miocardic: frecvenţa cardiacă, presiunea sistolică (prin stresul parietal al miocardului) şi contractilitatea miocardică. Fluxul coronarian trebuie să crească cu 50% pentru a putea compensa creşterea de 2 ori a oricăruia dintre aceşti 3 factori.

Modificările acestor parametri pot explica apariţia ischemiei în diferite situaţii clinice care produc creşterea consumului de oxigen sau scăderea aportului de oxigen miocardic (Tabelul 1).

TABELUL 1. **Condiţiile clinice ce pot modifica echilibrul dintre cererea şi aportul de oxigen în repaus. *HTA* = hipertensiune arterială, *SA* = stenoză aortică**

Creşterea consumului de oxigen miocardic	Scăderea aportului de oxigen miocardic
- Creşterea postsarcinii (HTA, SA, cardiomiopatie hipertrofică) - Contractilitate crescută - Tahicardie - Hipertiroidie - Febră - Medicamente	- Scăderea perfuziei coronariene (stenoze, spasm, compresie) - Disfuncţie a microcirculaţiei - Tahicardie sau bradicardie - Anemie severă - Hipoxemie - Hipotensiune

Deşi fluxul coronarian poate fi redus din diferite cauze, ateroscleroza coronariană este de departe cea mai frecventă etiologie (Tabelul 2). Din acest motiv, se consideră că boala coronariană este aproape întotdeauna produsă de ateroscleroza coronariană cu sau fără tromboză intraluminală şi spasm[2].

TABELUL 2. **Cauzele reducerii fluxului coronarian**

Ateroscleroză coronariană
Tromboză coronariană
Compresie extrinsecă
Disecţie coronariană spontană
Disecţie de aortă
Spasm coronarian
Disfuncţie a microcirculaţiei
Embolie coronariană
Punte musculară

Ateroscleroza coronariană începe devreme în viaţă şi progresează continuu, cu o viteză variabilă şi impredictibilă, care însă necesită zeci de ani până la apariţia leziunilor aterosclerotice avansate, responsabile de evenimentele clinice. Leziunile aterosclerotice avansate se complică cel mai frecvent prin ruptura plăcii aterosclerotice şi tromboză, evoluţie care poate determina sindrom coronarian acut prin ocluzie/subocluzie luminală, dar care frecvent este asimptomatică, ducând doar la creşterea accelerată a plăcii[3]. Interrelaţia dintre inflamaţia cronică şi hipercolesterolemie duce atât la creşterea plăcii aterosclerotice, cât şi la vulnerabilizarea (caracterizată prin conţinut lipidic mare şi capişon fibros subţire) şi ruptura acesteia[4]. Nu trebuie pierdută din vedere embolizarea distală, ce poate explica parţial necroza miocardică fără ocluzia coronariană (MINOCA = Myocardial Infarction with Non-Obstructed Coronary Arteries)[5].

Creşterea plăcii aterosclerotice este compensată, la început, prin dilatarea vasului care împiedică, prin acest mecanism, diminuarea lumenului circulant (remodelare pozitivă). Dilatarea coronariană compensatorie poate acţiona până când placa aterosclerotică ocupă 40% din aria laminei elastice interne, după această

valoare, creşterea ateromului ducând la reducerea proporţională a lumenului coronarian[6]. Fluxul coronarian devine limitant şi determină ischemie miocardică când placa aterosclerotică determină o stenoză de cel puţin 70% (50% pentru trunchiul comun), însă determinarea intracoronariană a rezervei de flux arată că nu există o corelaţie perfectă între gradul de stenoză apreciat angiografic şi semnificaţia hemodinamică.

În afară de ateroscleroza coronarelor epicardice, ischemia miocardică poate fi produsă şi de pierderea capacităţii de dilatare a vaselor mici coronariene (cele cu diametru sub 0,4 mm, care nu sunt vizibile coronarografie). Suferinţa microcirculaţiei poate fi *primară* (prin disfuncţie endotelială) sau *secundară* creşterii presiunii intraventriculare sau hipertrofiei miocardice din diferite boli cardiace (hipertensiune arterială, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, stenoză aortică, insuficienţă aortică). Disfuncţia microcirculaţiei coronariene este deseori asociată cu ateroscleroza coronarelor epicardice, însă uneori poate constitui singura cauză de ischemie miocardică (angina microvasculară, sindrom X coronarian).

TABLOU CLINIC

Deoarece, în 50% din cazuri, angina pectorală stabilă reprezintă manifestarea iniţială a bolii coronariene[7], vom prezenta predominant clinica acestui sindrom coronarian, celelalte fiind amintite ca particularizări.

În angina pectorală, durerea toracică este simptomul central care stabileşte diagnosticul, indică evoluţia şi ghidează tratamentul.

Anamneza atentă poate pune diagnosticul de angină pectorală pe baza caracteristicilor durerii toracice:

- **caracter:** strângere (uneori relatată ca „gheară"), presiune, arsură, greutate sau discomfort (durere vagă, nedefinită). De regulă, durerea creşte progresiv, atinge un platou şi apoi scade treptat. Unii pacienţi nu simt angina ca durere propriu-zisă, ci ca dispnee, astenie severă, greaţă sau ameţeală. Aceste simptome sunt considerate echivalenţe anginoase.

- **durată:** 1-3 minute, până la 1O minute după un efort intens şi, prin definiţie, sub 20 minute. Durerea sub 1 minut, de regulă, nu este ischemică; durerea ischemică peste 30 de minute determină necroză miocardică.

- **localizare:** obişnuit, retrosternală, pe o arie mare (pacientul arată zona cu palma sau pumnul şi nu cu degetul), dar poate fi oriunde în toracele anterior; poate iradia în gât, mandibulă, dinţi, braţe, mai frecvent în umărul şi braţul stâng (pe partea cubitală, uneori însoţită de parestezie), epigastru sau la nivelul toracelui posterior; niciodată sub nivelul ombilicului sau deasupra maxilarului. Uneori, apare doar în zonele de iradiere, fără a interesa zona retrosternală.

- **factori declanşatori:** efort fizic sau psihic, emoţii, frig, mese copioase sau fumat. Uneori, apare la primul efort de dimineaţă, ulterior neapărând, chiar la eforturi mai mari (fenomen de încălzire). Poate apărea în somn, precipitată de coşmaruri (este necesar diagnosticul diferenţial cu angina de repaus).

- **ameliorare şi dispariţie:** în repaus sau la administrarea nitroglicerinei sublingual.

În funcţie de prezenţa acestor caracteristici, se apreciază probabilitatea ca durerea să fie ischemică, conform Tabelului 3.

TABELUL 3. **Algoritm de diagnostic al durerii toracice**

Angină tipică (definită)	Îndeplineşte toate din următoarele 3 criterii: - durere retrosternală cu caracter şi durată tipică - apare la efort, frig sau stres emoţional - dispare în câteva minute la repaus sau la nitroglicerină
Angină atipică (probabilii)	Îndeplineşte doar 2 dintre cele 3 criterii
Durere toracică neanginoasă	Îndeplineşte doar unul sau niciunul dintre cele 3 criterii

Clasificarea anginei în tipică sau atipică este importantă, deoarece intră în stabilirea probabilităţii pretest în diagnosticul sindromului coronarian cronic.

Severitatea anginei se apreciază clinic prin intensitatea efortului care o precipită - clasificarea Canadian Cardiology Society (Tabelul 4).

TABELUL 4. **Clasificarea Canadian Cardiology Society (CCS) a severităţii anginei**

Clasa I	Angină la efort intens sau prelungit (7-8 METs - alergare rapidă)
Clasa II	Angină la efort mare care **limitează uşor** activitatea (5-6 METs - mers rapid, alergare lentă, urcarea unei pante, urcarea pe scări a mai multor etaje)
Clasa III	Angină la activitatea obişnuită, cu **limitare marcantă** a activităţii (3-4 METs - mers normal, urcarea pe scări a unui etaj)
Clasa IV	Angină la efort mic sau angină de repaus, cu **limitare severă** a activităţii (1-2 METs - mers lent, activitate zilnică bazală)

În afară de angină, anamneza trebuie să urmărească factorii de risc (fumat, hipertensiune, diabet, dislipidemie, antecedente familiale de infarct sub 60 de ani), prezenţa acestora făcând boala mai probabilă şi mai severă.

Deşi angina este simptomul central în cardiopatia ischemică, există un număr semnificativ de pacienţi care au ischemie miocardică asimptomatică (ischemie silenţioasă): 50% din pacienţii cu angină şi 12-33% din pacienţii cu cel puţin un factor de risc. Mai mult, studiile centrate pe evoluţia aterosclerozei coronariene arată că trebuie luat în considerare riscul de evoluţie spre infarct miocardic sau deces şi la pacienţii cu ateroscleroză coronariană nesemnificativă hemodinamic (o placă aterosclerotică ce realizează o stenoză de 30-40% are un volum suficient pentru ca, prin ruptură, să declanşeze un accident coronarian acut) şi la cei după revascularizare sau după infarct miocardic8, 9_ Din această cauză, Societatea Europeană de Cardiologie include în sindromul coronarian stabil şi aceste categorii de pacienţi [1].

Examenul fizic nu relevă semne specifice pentru angina pectorală stabilă, dar poate evidenţia semne asociate cu un risc crescut de prezenţă a bolii coronariene ischemice: hipertensiune arterială (HTA), semne asociate hipercolesterolemiei (inel cornean la persoanele sub 40 de ani, xantoame, xantelasme), alte localizări aterosclerotice (sufluri la nivelul carotidelor, sufluri abdominale, diminuarea pulsurilor periferice, pulsatilitate abdominală sugestivă pentru anevrism de aortă abdominală).

În timpul episodului dureros, examenul fizic pune în evidenţă, în afară de tahicardie şi creşterea tensiunii arteriale, ca răspuns la stres, zgomotul 4, semn al disfuncţiei diastolice de ventricul stâng şi, uneori, zgomotul 3, suflu sistolic de regurgitare mitrală ischemică, raluri pulmonare de stază, extrasistole, semne ce dispar după dispariţia anginei. Amplitudinea acestor semne arată severitatea ischemiei (apariţia insuficienţei cardiace indică o ischemie importantă).

INVESTIGAŢII

Deşi, în mod tradiţional, clinica era considerată suficientă pentru a pune diagnosticul de angină pectorală, în momentul actual există o pletoră de evaluări paraclinice ce se efectuează atât pentru confirmarea diagnosticului, dar mai ales pentru identificarea pacienţilor cu risc crescut, care necesită un tratament mai agresiv medicamentos, intervenţional sau chirurgical.

INVESTIGAŢII DE BAZĂ

Biochimie

Tuturor pacienţilor li se va efectua hemoleucogramă, profil lipidic complet (colesterol total, LDL colesterol, HOL colesterol, trigliceride), glicemie, hemoglobină glicată, creatinină (cu estimarea ratei de filtrare glomerulară) şi

transaminazele hepatice. Aceste analize se reevaluează anual, dacă nu sunt motive pentru o repetare mai frecventă.

Markerii de necroză miocardică (troponina, de preferinţă, înalt sensibilă) se indică doar în cazurile în care clinica arată semne de instabilitate.

Markerii de inflamaţie, în special proteina C reactivă înalt sensibilă (hs-PCR), pot exprima riscul cardiovascular pe termen mediu şi lung, la fel ca şi alţi markeri, cum ar fi: factorul von Willebrand, interleukina 6 (IL-6), prohormonul amino-terminal al peptidului natriuretic tip B (NT-proBNP). Totuşi, nu se indică determinarea de rutină a acestor markeri, ei rămânând rezervaţi unor cazuri selecţionate (antecedente de sindrom coronarian acut în absenţa factorilor tradiţionali de risc, antecedente familiale semnificative de boală ischemică) I• Este importantă şi evaluarea funcţiei tiroidiene, disfuncţiile tiroidiene fiind strâns corelate cu manifestările anginoase.

Electrocardiograma de repaus

Electrocardiograma (ECG) de repaus se recomandă tuturor pacienţilor cu durere toracică, în afara şi în timpul durerii anginoase. Un traseu normal apare la 50% din pacienţii cu boală cardiacă ischemică, inclusiv la cei cu leziuni severe, dacă funcţia cardiacă este conservată29-3 I_ Modificările ECG caracteristice ischemiei miocardice interesează repolarizarea, adică modificări de segment ST şi de undă T. Electrocardiograma de repaus poate arăta existenţa de unde Q (infarct miocardic vechi) sau semne ce pot fi asociate cardiopatiei ischemice: hipertrofie ventriculară stângă, modificările de conducere intraventriculară, în special blocul de ramură stângă (BRS), sau atrioventriculară. Subdenivelările de segment ST care apar în timpul tahiaritmiilor supraventriculare nu sunt dovadă de ischemie miocardică obstructivă I_

În timpul episodului anginos, 50% din pacienţii cu ECG normală prezintă modificări, în special subdenivelare de segment ST; în unele cazuri, poate apărea supradenivelare tranzitorie de segment ST sau normalizarea segmentului ST dacă acesta era subdenivelat în repaus (pseudonormalizare).

Monitorizarea Holter nu se efectuează de rutină. Ea va fi folosită la pacienţii cu suspiciune de angină vasospastică sau la cei care asociază aritmii în timpul anginei.

Ecocardiografia

Deşi nu evidenţiază direct ischemia miocardică, ecocardiografia este importantă, deoarece, prin evaluarea structurii şi funcţiei cardiace, poate aduce informaţii importante pentru diagnosticul şi prognosticul pacienţilor cu angină pectorală stabilă: modificări de kinetică segmentară, valvulopatii asociate, hipertrofie de ventricul stâng (VS) şi, în special, funcţia globală a VS sistolică şi diastolică. Din acest motiv, ecocardiografia se recomandă la toţi pacienţii cu angină pectorală la evaluarea iniţială. Dacă nu există o fereastră ecocardiografică satisfăcătoare, se va efectua rezonanţă magnetică pentru evaluarea structurii şi funcţiei cardiace. Repetarea ecocardiografiei se recomandă doar dacă apar schimbări în evoluţia clinică.

Radiografia toracică nu este esenţială. Poate evidenţia insuficienţa cardiacă sau poate fi utilă în diagnosticul diferenţial al durerii toracice.

În afară de investigaţiile de bază, ce se fac la majoritatea pacienţilor, severitatea sindromului coronarian cronic se apreciază prin teste funcţionale care arată severitatea ischemiei miocardice şi prin investigaţii anatomice care arată extensia şi severitatea aterosclerozei coronariene. În ultimii ani, odată cu demonstrarea că leziunile coronariene nesemnificative nu sunt inocente, ci pot produce complicaţii cardiovasculare importante, evidenţierea anatomiei coronariene prin tomografie computerizată este din ce în ce mai folosită în diagnosticul bolii coronariene cronice.

TESTE FUNCŢIONALE

Testele funcţionale de stres folosesc electrocardiografia, ecocardiografia, scintigrafia miocardică, rezonanţa magnetică (RM) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET) pentru a evidenţia imagistic ischemia miocardică provocată printr-unul dintre stimulii următori: efort fizic, creşterea inotropismului sau vasodilataţia microvasculaturii coronariene IO (Tabelul 5). Provocarea ischemiei este recomandată doar la pacienţii stabili.

chemiei miocardice, însă e considerat insensibil, comparativ cu testele funcţionale imagistice. Cu toate acestea, este încă practicat pe scară largă, datorită simplităţii, accesibilităţii şi tipului fiziologic de efort[11].

Testele imagistice de stres sunt folosite atunci când este necesară o informaţie mai precisă, în special privitoare la localizarea şi severitatea ischemiei. Cu excepţia unor pacienţi la care sunt contraindicate anumite tipuri de teste (cum ar fi pacienţii fără fereastră eco-

TABELUL **5. Provocarea ischemiei la testele funcţionale**

Tipul de stimul cc induc cc ischemia	Efort fizic (cornr rulant sau bicicletă)	Creşterea inotropismului (dohutamină)	Vasodilataţia microcirculaţiei (dipiridamol, adcnozină)
Mecanism	Creşterea consumului de O_2	Creşterea consumului de O_2	Redistribuţia fluxului sanguin din zona ischemică în zona sănătoasă (furt de sânge)
Avantaje	Efort fiziologic Apreciază toleranţa la efort şi comportamentul TA şi AV	Evaluează şi viabilitatea	Nu depinde de inducerea tahicardiei
Dezavantaje	Nu se poate efectua la pacienţi incapabili de efort	Risc aritmic	Poate provoca bronhospasm sau tulburări de conducere tranzitorii
Exemple	Ecocardiografie de stres Test de efort ECG Scintigrafie SPECT de stres	Ecocardiografie de stres Rezonanţă magnetică de stres	Ecocardiografie de stres Rezonanţă magnetică de stres Scintigrafie SPECT de stres PET de stres

Testul de efort electrocardiografic constituie cea mai simplă metodă de provocare a isgrafică, care nu pot efectua ecocardiografie de stres, sau pacienţii cu insuficienţă renală seve-

TABELUL 6. **Caracteristicile testelor funcţionale neinvazive pentru evaluarea ischemiei miocardice**

Investigaţie	Criterii de ischemic moderată - severă	Avantaje	Dcza\antajc
ECG de efort	Scor Duke S -11	Disponibilitate, simplu, fiziologic, neiradiant, cost scăzut, evidenţiază toleranţa la efort şi comportamentul TA şi AV	Acurateţe nesatisfăcătoare, nu poate fi folosit la pacienţi incapabili de efort sau cu pacemaker, BRS sau WPW
Ecocardiografie de stres cu efort, dobutamină sau dipiridamol/adenozină	3 segmente din 16 ce devin hipo- sau akinetice la stres	Disponibilitate, cost scăzut, acurateţe bună, neiradiant, poate aprecia şi viabilitatea miocardică	Dependentă de operator, fereastră ecografică inadecvată la mulţi pacienţi
Scintigrafie de stres cu ŢI^{201} sau Tc^{99m} cu efort sau dipiridamol/adenozină	Ischemie 10% din m10-cardul VS	Acurateţe bună, poate fi efectuat şi în caz de BRS, WPW, pacemaker, poate aprecia şi viabilitatea	Scumpă, iradiantă (TJ^{201} >Tc^{99}), disponibilitate medie

Rezonanţă magnetică de stres cu efort sau dobutamină	3 segmente din 16 ce devin hipo- sau akinetice la stres *sau 2* segmente cu deficite de perfuzie la stres	Acurateţe excelentă, neiradiantă, poate fi efectuată şi în caz de **BRS, WPW,** poate aprecia şi viabilitatea miocardică	Scumpă, greu disponibilă, dificil de efectuat la pacienţi claustrofobi, care nu-şi pot ţine respiraţia sau au aritmii; precauţie în caz de pacemaker
Tomografia prin emisie de pozitroni (PET)	Ischemie >10% din m10-cardul VS	Acurateţe excelentă, poate fi efectuată la marii obezi şi în caz de **BRS, WPW,** pacemaker, poate aprecia şi viabilitatea miocardică	Foarte scumpă, foarte greu disponibilă, iradiantă

ră, care nu pot efectua RM cu gadolinium), metodele imagistice de stres sunt asemănătoare ca acurateţe, astfel încât selecţia se face în primul rând după disponibilitatea şi experienţa locală [IO]. Particularităţile fiecărui test de apreciere a ischemiei sunt redate în Tabelul 6.

Totuşi, indiferent de acurateţea testelor funcţionale de a diagnostica ischemia miocardică, ele nu pot evidenţia încărcătura aterosclerotică coronariană subcritică, responsabilă, în cele din urmă, atât de ischemia cronică, cât şi de cea acută, cu toate complicaţiile acesteia (necroză miocardică, insuficienţă cardiacă, aritmii, deces).

INVESTIGAŢII ANATOMICE DE EVIDENŢIERE A ATEROSCLEROZEI CORONARIENE

Angiografia coronariană efectuată prin tomografie computerizată *(angioCT}* a devenit, odată cu avansul tehnologic din ultimii ani, o alternativă la coronarografie. AngioCT pune în evidenţă ateromatoza coronariană globală, dar şi structura plăcii aterosclerotice şi modificările peretelui coronarian. AngioCT vizualizează cu acurateţe plăcile aterosclerotice coronariene de orice grad, în schimb aprecierea severităţii stenozelor coronariene este inferioară coronarografiei clasice (supraestimează severitatea stenozelor). Calcificările sunt bine vizibile la tomografie computerizată, ceea ce poate constitui un avantaj, prin calcularea scorului de calciu, ce se corelează cu ateromatoza coronariană, însă şi un dezavantaj pentru că prezenţa calciului în exces împiedică aprecierea severităţii stenozelor coronariene. Marele avantaj al angioCT constă, însă, în capacitatea de a exclude boala coronariană, prin evidenţierea acurată a absenţei aterosclerozei coronariene.

Conform ghidului European Society of Cardiology (ESC), angioCT poate fi efectuată ca test iniţial în diagnosticul pacienţilor cu suspiciune de boală coronariană, ca alternativă la testele funcţionale. Mai mult, prin angioCT poate fi calculată şi fracţia fracţională de flux (FFRcT), ceea ce arată şi semnificaţia funcţională a stenozelor vizualizate.

Standardul de aur în aprecierea anatomiei coronariene este *angiografia coronariană invazivă (coronarografia),* cu care toate celelalte metode se compară. În ciuda acestei reputaţii vechi şi solide, coronarografia are câteva dezavantaje:

- este invazivă şi iradiantă;
- vizualizează doar lumenul vascular, nedând indicaţii asupra peretelui;
- severitatea stenozelor se estimează vizual, deci subiectiv.

Pentru depăşirea acestor limite, s-au dezvoltat câteva tehnici complementare care se pot efectua în timpul coronarografiei: *angiografia cantitativă* (QCA), *ecocardiografia intravasculară* (IVUS), *tomografia de coerenţă optică* (OCT) *şi măsurarea rezervei de flux* (FFR). Acestea obiectivează aprecierea severităţii stenozelor coronariene (QCA), permit evaluarea peretelui vascular (IVUS şi OCT) şi evaluează semnificaţia hemodinamică a steno-

zelor (FFR). Măsurarea rezervei funcţionale de flux (FFR) este cea mai utilă pentru diagnostic şi indicaţie de revascularizare. FFR rezultă din raportarea presiunii (sau fluxului) poststenotice la presiunea (fluxul) prestenotică, în condiţiile vasodilataţiei microvasculare (arteriolare) maximale obţinută prin adenozină, o valoare :S0,8 indicând o stenoză semnificativă hemodinamic. S-a dovedit că evaluarea severităţii unei stenoze se poate obţine şi fără administrarea adenozinei, măsurând raportul presiunii pre- şi post-stenotice în perioada specifică a diastolei în care nu există curgere pulsatilă. Acest parametru se numeşte *rezervă instantanee de flux (iFR)* şi o valoare :S0,89 caracterizează stenozele semnificative.

DIAGNOSTIC ŞI STRATIFICAREA RISCULUI

În multe cazuri, diagnosticul se pune doar pe anamneză completată de examen clinic şi investigaţiile de bază. Pe de altă parte, testele funcţionale şi anatomice sunt necesare pentru a se ajunge la conduita terapeutică optimă.

Algoritmul de diagnostic recomandat de ESC cuprinde câţiva paşi:

1. **Estimarea probabilităţii pre-test** pe baza tipului de durere (tipică, atipică şi probabil neanginoasă - vezi Tabelul 3) corelată cu vârsta şi sexul. Tabelul cu probabilităţile pre-test este publicat în ghidul Societăţii Europene de Cardiologie din 2019, însă valorile trebuie privite cu prudenţă, atât timp cât ele diferă substanţial faţă de cele din ediţia precedentă a ghidului (probabilităţile din 2019 sunt de 2-3 ori mai mici faţă de cele din 2013) [1].

2. Corelarea acestor probabilităţi cu alte date clinice sau cu investigaţii de bază (factori de risc, infarct miocardic în antecedente, ateroscleroză în alte teritorii vasculare, modificări ECG sau ecografice) rezultă în **suspiciunea (probabilitatea) clinică.**

3. Pe baza acestei suspiciuni clinice se decide continuarea procesului diagnostic, stoparea lui la pacienţi la care suspiciunea clinică este mică sau la cei la care tratamentul nemedicamentos nu reprezintă o opţiune (de ex., pacienţi cu comorbidităţi foarte severe sau care refuză tratamentul nemedicamentos) sau efectuarea directă a coronarografiei la cei la care probabilitatea de angină severă este mare.

4. Continuarea procesului diagnostic la pacientul cu probabilitate rezonabilă se poate face **ori prin teste funcţionale, ori prin angioCT** ca investigaţie anatomică.

Spre deosebire de ESC, ghidul britanic NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomandă angioCT ca primă investigaţie în locul testelor funcţionale, pentru excluderea de la început a bolii coronariene. Dacă la angioCT se decelează stenoze coronariene semnificative (>50%), se recomandă efectuarea unui test funcţional pentru confirmare, cu excepţia celor cu stenoze severe (90%, stenoză de trunchi comun sau multicoronarieni cu stenoză proximală de LAD) care sunt trimişi direct la coronarografie.

De remarcat că testul de efort clasic nu mai face parte dintre testele funcţionale recomandate, cu excepţia cazurilor în care alte teste nu sunt disponibile. Totuşi, testul de efort aduce informaţii valoroase prin observarea comportamentului pacientului la efort ajutând la luarea deciziei de revascularizare pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii sau la optimizarea tratamentului medicamentos antiischemic (de exemplu, prin medicaţie antihipertensivă sau bradicardizantă).

5. Dacă testele funcţionale sau angioCT indică ischemie severă, respectiv stenoze coronariene severe, se efectuează coronarografie. **Coronarografia este etapa finală a procesului diagnostic,** pentru că, prin această metodă, se stabileşte dacă revascularizarea miocardică este necesară şi ce tip de revascularizare este indicată. În cazurile în care stenozele sunt moderate, indicaţia de revascularizare se face după ce se dovedeşte, prin determinarea invazivă a rezervei coronariene (FFR sau iFR), că acestea au semnificaţie hemodinamică.

În concluzie, deşi anatomia coronariană este esenţială pentru alegerea metodei de tratament, decizia terapeutică în boala coronariană cronică este ghidată de importanţa ischemiei miocardice. Indiferent dacă prima investigaţie este funcţională sau anatomică, în cele mai multe cazuri este necesară utilizarea ambelor tipuri de teste.

ISTORIA NATURALĂ ŞI PROGNOSTIC

Ateroscleroza are un caracter difuz şI progresiv, ceea ce face ca sindroamele coronariene cronice să aibă, în timp, o evoluţie spre agravarea ischemiei, instabilitate şi complicaţii: infarct miocardic, aritmii ventriculare, insuficienţă cardiacă şi deces. În plus, pot apărea şi consecinţe ale aterosclerozei din alte teritorii vasculare: accident vascular cerebral, ischemie periferică, stenoză renală cu hipertensiune renovasculară, anevrism aortic. Riscul este dependent de încărcătura aterosclerotică, fiind cu atât mai mare cu cât leziunile sunt mai severe. Nu trebuie neglijate leziunile nesemnificative, atât timp cât angina instabilă, infarctul miocardic sau decesul de cauză coronariană apar, în 50% din cazuri, la persoane cu leziuni coronariene <50%9, [12, 13]. Studiile anatomopatologice au arătat că pentru declanşarea unui eveniment coronarian fatal este suficientă o stenoză de 30-40%[8]. Pacienţii cu leziuni nesemnificative în toate cele 3 teritorii coronariene au un risc anual de infarct miocardic sau deces mai mare de 3%, similar cu cei cu leziuni semnificative unicoronariene[8].

Pe de altă parte, tratamentul pacienţilor cu boală coronariană s-a îmbunătăţit substanţial în ultimele decenii, ceea ce a dus la scăderea mortalităţii cu 60-70% în ultimii 50 de ani[14]. Incidenţa bolii coronariene cronice şi a celei acute s-au redus ca urmare a măsurilor de prevenţie primară (identificarea şi evitarea/tratarea factorilor de risc cardiovascular), iar prognosticul bolii coronariene s-a îmbunătăţit prin eficienţa tratamentului sindromului coronarian acut şi profilaxie secundară[15].

În acest moment, prevalenţa anginei în Europa este de 30-40.000 pacienţi la 1 milion de locuitori [16]. Ameliorarea tratamentului infarctului miocardic a dus la creşterea numărului de pacienţi care au supravieţuit infarctului, care frecvent au o funcţie cardiacă bună sau satisfăcătoare şi ischemie miocardică reziduală redusă. Acest lucru a făcut ca sindromul coronarian cronic să nu mai fie constituit doar din angina pectorală stabilă ca în urmă cu 50 de ani[17], ci să fie un grup heterogen care cuprinde pacienţi cu sau fără simptome de angină, cu sau fără ischemie miocardică, cu sau fără revascularizare coronariană în antecedente, cu sau fără sindrom coronarian acut în antecedente (deseori, în urmă cu mulţi ani)[17].

Prognosticul pacienţilor cu sindrom coronarian cronic este variabil în funcţie de tipul de sindrom coronarian, de încărcătura aterosclerotică coronariană, de bolile asociate (diabet zaharat, boală cronică de rinichi, boli inflamatorii) şi de calitatea tratamentului oferit.

Într-un important registru contemporan (CLARIFY) efectuat în 45 de ţări pe 32.703 pacienţi cu sindrom coronarian cronic, au fost înregistrate următoarele complicaţii la 5 ani [17]:

- 8,5% deces de orice cauză;
- 5,5% deces cardiovascular;
- 8% deces cardiovascular sau infarct miocardic nefatal;
- 9,5% deces cardiovascular, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral nefatal.

Riscul complicaţiilor cardiace a fost diferit în funcţie de prezentarea clinică, pacienţii cu infarct miocardic în antecedente având riscul cel mai mare, în special dacă asociau insuficienţă cardiacă sau angină, de factorii de risc prezenţi (în ordinea importanţei: fumat, diabet zaharat, hipertensiune arterială), dar şi de calitatea tratamentului, dependent de dezvoltarea economică a diferitelor zone geografice (în ordine descrescătoare a incidenţei complicaţiilor: America de Sud, Orientul Mijlociu, Europa de Est, Europa Centrală şi de Vest, Asia, în

condiţiile în care ţările din America de Nord şi Africa nu au participat)[17]. În absenţa tratamentului medicamentos şi nemedicamentos, prognosticul este probabil sever, apropiat de cel raportat de studiul Framingham în anii '60: 25% risc de infarct miocardic la 5 ani pentru pacienţii cu angină pectorală, 25% mortalitate în primul an după infarctul miocardic şi 9% anual ulterior[7]. Factorii care sunt asociaţi cu mortalitate crescută a sindromului coronarian cronic sunt (în ordinea ponderii)[17, 18]

- disfuncţia de VS (infarct miocardic în antecedente, spitalizare pentru insuficienţă cardiacă, fibrilaţie atrială);
- severitatea anginei (exprimată prin clasă CCS) sau a ischemiei miocardice (evidenţiată prin modificări ECG şi teste funcţionale);
- încărcarea aterosclerotică coronariană care poate fi evidenţiată direct prin coronarografie sau angioCT sau poate fi sugerată de prezenţa comorbidităţilor (arteriopatie periferică sau carotidiană, insuficienţă renală, diabet zaharat) sau a factorilor de risc cardiovascular (fumat, HTA, hipercolesterolemie).

Coexistenţa acestor factori creşte substanţial riscul de evenimente coronariene şi deces.

TRATAMENT

Deşi tratamentul antiischemic medical, intervenţional şi chirurgical este esenţial, pentru că îmbunătăţeşte considerabil calitatea vieţii, prin dispariţia sau ameliorarea anginei, nu s-a putut demonstra că îmbunătăţeşte prognosticul vital, cu excepţia pacienţilor cu stenoză de trunchi comun sau leziuni tricoronariene şi disfuncţie de ventricul stâng[19]. Îmbunătăţirea prognosticului se obţine, în schimb, prin tratamentul care vizează încetinirea progresiei aterosclerozei coronariene şi prevenirea trombozei.

TRATAMENTUL DE SCĂDERE A RISCULUI CARDIOVASCULAR

Tratamentul profilactic nu aduce ameliorarea simptomatologiei anginoase, în schimb este esenţial în evitarea complicaţiilor în sindromul coronarian cronic. El constă în măsuri de schimbare a modului de viaţă şi tratare agresivă sau evitare a factorilor de risc, măsuri greu acceptate şi deseori neglijate de pacienţi.

Tratamentul de scădere a riscului cardiovascular se bazează pe:

1. Oprirea/încetinirea progresiei aterosclerozei coronariene şi stabilizarea plăcii de aterom prin:
   a. modificare a stilului de viaţă: oprirea fumatului, dietă, exerciţiu fizic, menţinerea unei greutăţi optime;
   b. tratamentul intensiv al hipercolesterolemiei şi hipertrigliceridemiei;
   c. tratarea corectă a diabetului şi hipertensiunii arteriale;
2. Prevenirea trombozei coronariene prin tratament antiplachetar şi/sau anticoagulant,
3. Tratamentul disfuncţiei ventriculare stângi.

Modificarea stilului de viaţă

În 2009, AHA a definit 7 parametri ai sănătăţii cardiovasculare ideale: absenţa fumatului, dietă în acord cu recomandările actuale, nivel bun de activitate fizică, index de masă corporală <25, TA <120/80 mmHg fără tratament, colesterol total <200 mg/dl şi glicemie <100 mg/dl. S-a estimat că persoanele care îndeplinesc aceste criterii constituie 5% din populaţia adultă din Statele Unite, însă nici pentru ele riscul cardiovascular nu este nul, ci doar redus cu 80-90%[20].

Modificarea stilului de viaţă în sindromul coronarian cronic trebuie făcută pentru a atinge cât mai mulţi parametri ai sănătăţii cardiovasculare ideale, fiecare ducând la reducerea semnificativă a riscului cardiovascular[20].

Abandonarea fumatului duce la scăderea mortalităţii cu 36%. Beneficiile stopării fumatului se manifestă deja din primele luni, însă riscul fumătorilor se apropie de cel al nefumătorilor abia în 10-15 ani, fără însă a fi niciodată identic[21]. În unele cazuri, dependenţa de nicotină este dificil de învins, încât sunt necesare consiliere psihologică şi eventual me-

dicaţie (bupropion sau vareniclină). Oprirea fumatului favorizează, de regulă, creşterea în greutate, însă îmbunătăţeşte capacitatea de efort şi scade riscul global.

Dieta este importantă atât pentru păstrarea greutăţii optime, cât şi pentru scăderea riscului de progresie a aterosclerozei.

Principiile dietei sănătoase sunt: conţinut redus de grăsimi saturate (<10% din valoarea energetică) - care ar trebui înlocuite prin grăsimi nesaturate, sare <5 g/zi, fructe şi legume (>200 g/zi din fiecare), fibre, nuci sau alune nesărate (30 g/zi). Băuturile alcoolice sunt permise în mici cantităţi (1-2 pahare de vin/zi)21.

Exerciţiul fizic este benefic pacienţilor cu boală coronariană pentru că creşte pragul de angină şi îmbunătăţeşte supravieţuirea. Nivelul de efort recomandat este de 30-60 de minute de efort mediu, 5 zile pe săptămână, dar chiar un efort mai mic este benefic [1]. Activitatea sexuală este permisă pacienţilor cu angină :::;clasa II CCS.

Tratamentul dislipidemiei cu statine se recomandă indiferent de nivelul LDL-colesterolului pentru că pacienţii cu boală coronariană dovedită sunt consideraţi la risc foarte înalt. Reducerea LDL-colesterolului trebuie să fie sub 55 mg/dl (1,4 mmol/1) sau cu 2'.50% din valoarea iniţială, iar pentru pacienţii cu accidente ischemice recurente, sub 40 mg/dl (I mmol/1)22. Acest nivel rareori poate fi obţinut doar cu statină în doză maximă, necesitând, de regulă, adăugarea ezetimibului, iar uneori şi a inhibitorilor de PCSK-9 (evolocumab sau alirocumab). Dacă riscul este mai mic, se recomandă un nivel al LDL-C :S70 mg/dl (1,8 mmol/1). Pacienţii care nu tolerează statinele sunt expuşi la un risc înalt de complicaţii şi pot fi trataţi cu fibraţi, deşi eficienţa lor este inferioară statinelor, cu ezetimib sau cu inhibitori de PCSK-91.

Tratamentul antitrombotic este în primul rând antiplachetar şi împiedică formarea trombilor intracoronarian.

Aspirina îşi exercită efectul antiplachetar prin inhibarea ciclooxigenazei 1 şi, prin aceasta, a sintezei tromboxanului A2. Efectele benefice se manifestă atât la pacienţii cu infarct în antecedente, cât şi la pacienţii cu sindrom coronarian cronic, fără infarct miocardic în antecedente. Doza optimă de aspirină este 75-100 mg/zi, dozele mai mari având un risc de sângerare gastrointestinală crescut, fără a aduce un beneficiu suplimentar. Aspirina reprezintă prima linie de tratament antiplachetar la pacienţii cu sindrom coronarian cronic, astfel încât este recomandată la toţi pacienţii, dacă nu au contraindicaţii. Riscul hemoragic al tratamentului îndelungat cu aspirină este moderat, însă devine important la pacienţi odată cu vârsta. Deoarece peste 50% din hemoragiile asociate aspirinei sunt gastrointestinale, asocierea de inhibitori ai pompei de protoni este obligatorie după 75 de ani.

Pentru pacienţii cu alergie sau intoleranţă la aspirină, se vor administra inhibitori de receptor plachetar P2Y $_{12}$ ce inhibă agregarea plachetară dependentă de ADP. După cum a demonstrat studiul CAPRIE, în urmă cu 20 de ani, aceste medicamente scad frecvenţa evenimentelor vasculare fatale şi non-fatale la pacienţii coronarieni cu risc crescut.

Clopidogrelul este un inhibitor de receptor P2Y $_{12}$ care se administrează în doză de 75 mg/zi pacienţilor care nu tolerează aspirina. Reprezintă a doua linie de tratament antiplachetar pentru angina stabilă, dar la pacienţii cu arteriopatie periferică sau accident vascular cerebral ischemic este preferat aspirinei [1].

Ceilalţi inhibitori P2Y $_{12}$ prasugrel şi ticagrelor realizează o inhibiţie mai puternică şi mai rapidă a activităţii plachetare în comparaţie cu clopidogrelul, având în schimb un risc hemoragic mai mare. Toţi inhibitorii P2Y $_{12}$ se utilizează împreună cu aspirina după angioplastia coronariană cu stent şi după sindromul coronarian acut, ca parte a terapiei antiplachetare duble (DAPT). Durata DAPT după angioplastie este de 6 luni, iar, după sindrom coronarian acut, 12 luni, însă variază în funcţie de

riscul ischemic şi hemoragic (de la o lună, la cei cu risc hemoragic maxim, la mai mulţi ani, la cei cu risc ischemic foarte înalt şi risc hemoragic mic).

Anticoagulantele utilizate la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau cu altă indicaţie de tratament anticoagulant se continuă după angioplastia coronariană sau sindrom coronarian acut împreună cu tratamentul antiplachetar. Pentru a scădea riscul hemoragic al acestei asocieri, se recomandă respectarea câtorva principii:

- în toate situaţiile când este posibil, se preferă noile anticoagulante orale (NOAC) - dabigatran, apixaban, rivaroxaban sau edoxaban, în locul anticoagulantelor care inhibă vitamina K (AVK);
- în tripla terapie antitrombotică (TTT) nu se utilizează ticagrelor sau prasugrel;
- durata triplei terapii antitrombotice trebuie redusă atunci când este posibil, cel mai frecvent prin renunţarea după 1-6 luni la aspirină şi, ulterior, după 6-12 luni, la clopidogrel, astfel încât, cu excepţia pacienţilor cu risc mare ischemic şi risc hemoragic mic, toţi pacienţii să rămână după 1 an doar cu tratamentul anticoagulant;
- utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni la toţi pacienţii cu tratament antitrombotic şi risc înalt de hemoragie digestivă.

La pacienţii cu sindrom coronarian cronic în ritm sinusal, dacă riscul ischemic este crescut şi cel hemoragic mic, poate fi utilizată pe termen lung asocierea aspirinei cu ticagrelor sau cu rivaroxaban în doză mică (2,5 mg x 2/zi, un sfert din doza obişnuită), combinaţii care scad incidenţa evenimentelor adverse cardiovasculare, cu preţul creşterii sângerărilor[1] •

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt recomandaţi la pacienţii cu SCC care asociază HTA, disfuncţie sistolică de ventricul stâng cu FE <40%, diabet zaharat sau boală cronică de rinichi, în absenţa contraindicaţiilor, datorită efectelor favorabile asupra prognosticului. La pacienţii care nu tolerează inhibitorii de enzimă de conversie (IECA), se pot administra blocanţi de receptori al angiotensinei (sartani).

Utilizarea agenţilor antialdosteronici (spironolactona sau eplerenona) este recomandată pentru pacienţii cu infarct miocardic în antecedente, care au disfuncţie sistolică de ventricul stâng (FE <40%), diabet zaharat sau insuficienţă cardiacă, în absenţa disfuncţiei renale semnificative sau hiperpotasemiei.

TRATAMENTUL ANTIISCHEMIC

Medicamentele care ameliorează ischemia au ca rezultat dispariţia sau reducerea anginei şi îmbunătăţirea capacităţii de efort.

Ele acţionează prin mecanisme diferite pentru scăderea ischemiei:

- scăderea consumului de oxigen m10cardic:

a. prin reducerea frecvenţei cardiace ± a inotropismului: betablocante, ivabradină, blocanţi de calciu nedihidropiridinici (verapamil şi diltiazem);

b. prin scăderea întoarcerii venoase: nitraţi, nicorandil, inhibitori ai enzimei de conversie;

- creşterea fluxului sanguin coronarian prin coronarodilataţie: nitraţi, blocanţi de calciu, nicorandil;
- creşterea eficienţei metabolismului energetic miocardic: trimetazidină, ranolazină (Tabelul 7).

Betablocantele constituie cea mai folosită clasă de medicamente antiischemice. Ele acţionează prin scăderea consumului de oxigen, în principal prin reducerea frecvenţei cardiace, la care se adaugă scăderea contractilităţii miocardice şi a tensiunii arteriale.

Îmbunătăţesc supravieţuierea la pacienţii postinfarct miocardic (în special, în primul an) şi la cei cu disfuncţie de VS (numai anumite preparate: carvedilol, bisoprolol şi metoprolol succinat), dar în angina pectorală stabilă nu modifică prognosticul.

Toate betablocantele pot fi folosite în tratamentul anginei pectorale. Alegerea preparatului se face ţinând cont de diferenţele de far-

TABELUL 7. **Principalele caracteristici ale medicamentelor antiischemice folosite în sindromul coronarian cronic**

Medicament	Indicaţie ghid ESC	Avantaje	Efecte adverse	Doze (mg/zi)
Betablocante	I	Eficienţă dovedită în timp Scad mortalitatea post-infarct şi în disfuncţia de VS	Bradicardie, hipotensiune, depresie, impotenţă	[illegible] de Ţintă: AV în repaus şi <100/min la efort
Blocante de calciu nedihidropiridinice	I	Eficienţă similară cu betablocantele De elecţie în angina vasospastică	Bradicardie, hipotensiune, constipaţie	Diltiazem 120-360 Verapamil 160-480
Blocante de calciu dihidropiridinice	I	Eficienţă bună dovedită în timp, asemănătoare betablocantelor De elecţie în angina vasospastică	Tahicardie, hipotensiune, înroşirea feţei, edeme	Amlodipină 5-1 O Lercanidipină 5-20 Nifedipină retard 20-90 Felodipină retard 5-1 O
Nitraţi retard	IIa	Eficienţă asemănătoare cu betablocantele	Hipotensiune, cefalee Pierdere efect (tahifilaxie)	Isosorbid 5-mononitrat Isosorbid dinitrat ambele 40-120 NTG transdermică 5-1 O
Ivabradina	IIa	Eficienţă asemănătoare cu betablocantele Nu scade tensiunea arterială	Tulburări vizuale	5-15 (dozele mai mari pot fi periculoase)
Nicorandil	IIa	Eficienţă asemănătoare cu betablocantele	Pierdere efect pe termen lung	10-30
Trimetazidina	IIa	Eficienţă asemănătoare cu betablocantele Fără efecte hemodinamice	Efecte extrapiramidale	70
Ranolazină	IIa	Efect antianginos când se asociază cu betablocantele	Prelungeşte intervalul QT	500-2000

macodinamică (cardioselectivitate sau vasodilataţie) şi farmacocinetică (cum ar fi modul de eliminare, renală sau hepatică) (Tabelul 8).

În boala coronariană stabilă, betablocantele se administrează oral, în doze suficiente pentru a scădea frecvenţa cardiacă de repaus la 55-60 bătăi/min şi a nu permite creşterea frecvenţei la efort peste 100 bătăi/minut. Deoarece întreruperea bruscă a medicaţiei betablocante poate duce la o agravare a simptomatologiei, se recomandă scăderea progresivă a dozelor în 1-2 săptămâni.

Betablocantele sunt bine tolerate, mai ales de pacienţii tineri, cu hipersimpaticotonie, hipertensivi, cu hipertiroidie sau agitaţi, în schimb pot fi mai greu tolerate de pacienţii vârstnici, hipotensivi, bradicardici sau depresivi. Pot determina disfuncţie erectilă (cel mai puţin nebivololul).

Blocantele canalelor de cakiu îşi exercită acţiunea antiischemică prin dilataţie coronariană şi prin scăderea tensiunii arteriale. În plus, non-dihidropiridinele (verapamil şi diltiazem) scad consumul de oxigen al inimii prin efecte cronotrope şi inotrope negative.

TABELUL 8. **Principalele caracteristici ale betablocantelor folosite în angină. Ele sunt împărţite în generaţia 1 (portocaliu), generaţia 2 (selectivitate pentru receptorul 1l1 - albastru) şi generaţia 3 (vasodilatatoare - verde).**

Betablocant	Selectivitate pt	Proprietăţi adiţionale	Eliminare Hepatică vs. Renală	Timp înjumătăţire (ore)	Dozele uzuale (mg/zi)	Administrare (prize)
Propranolol	0		**H**	3-4	40-160	2
Pindolol	0		H = R	3-4	10-40	2
Sotalol	0	**antiaritmic**	**R**	12	80-160	2
Timolol	0		H >R	4-5	5-40	2
Metoprolol	+		**H**	3-4	50-200	1 (succinat) 2 (tartrat)
Atenolol	+		R	6-9	25-100	1
Bisoprolol	++		H = R	9-12	2,5-1 O	1
Betaxolol	++		H	14-22	10-20	1
Carvedilol	0	**vasodilatator** prin a I-blocare	**H**	7-10	25	1-2
Nebivolol	+++	**vasodilatator** prin îNO	H	8-27	2,5-10	I

În tratamentul bolii coronariene stabile, sunt recomandate în special blocantele de calciu de tip non-dihidropiridinic (verapamilul şi diltiazemul) care au o acţiune asemănătoare betablocantelor, fiind la fel de eficiente în ameliorarea simptomelor. Pe de altă parte, asocierea acestora cu betablocantele necesită prudenţă datorită riscului de bloc atrioventricular şi de precipitare a insuficienţei cardiace, în special la dozele mari sau administrarea iv. Blocantele de calciu de tip dihidropiridinic, în schimb, se pot administra, alături de betablocante, la pacienţii hipertensivi. Având în vedere efectul inotrop negativ, calciu-blocantele trebuie evitate în insuficienţa cardiacă decompensată.

Nitraţii retard acţionează prin eliberare de oxid nitric (NO) care produce vasodilataţie, în special venoasă (scade presarcina), dar şi arterială (coronarodilataţie şi scăderea postsarcinii). Au o eficienţă asemănătoare cu betablocantele sau blocantele de calciu nedihidropiridinice în tratamentul anginei pectorale stabile, însă sunt mai greu de tolerat datorită cefaleei şi îşi pot pierde efectul în scurt timp prin dezvoltarea toleranţei (tahifilaxie).

Nitroglicerina administrată sublingual (comprimate de 0,5 mg sau spray) este cel mai eficient tratament pentru episodul de angină pectorală, ducând rapid la ameliorarea şi dispariţia durerii. Doza se poate repeta la interval de 5 minute, până la 3 comprimate în 15 minute. În locul nitroglicerinei, poate fi utilizat şi isosorbidul dinitrat (comprimate de 5 mg, sublingual), diferenţa fiind intrarea în acţiune mai lentă, în 3-4 minute (datorită necesităţii de metabolizare hepatică în produsul activ mononitrat) şi durata de acţiune mai lungă (o oră).

Ivabradina acţionează prin inhibiţia canalelor If de la nivelul nodulului sinusal, producând astfel bradicardie sinusală, fără a afecta conducerea atrioventriculară, inotropismul sau tensiunea arterială. Reprezintă o alternativă pentru pacienţii intoleranţi sau insuficient controlaţi cu betablocante. Este indicată doar la pacienţii cu frecvenţă cardiacă >70/min şi trebuie întreruptă dacă frecvenţa scade <55/min.

Nicorandilul produce coronarodilataţie prin mecanism mixt, nitrat-like şi prin stimularea canalelor de potasiu ATP-dependente (K^+ATP). Are eficacitate antianginoasă asemănătoare betablocantelor, nitraţilor şi blocantelor de calciu

şi reduce semnificativ numărul de evenimente coronariene. Dezvoltă toleranţă, dar mai greu decât nitraţii retard.

Ranolazina este un agent metabolic care acţionează predominant prin inhibiţia canalelor tardive de Na (INa), împiedicând astfel intrarea în exces a calciului în celulă. Acest lucru îmbunătăţeşte funcţia diastolică şi perfuzia subendotelială. În doză de 500-2000 mg/zi, are un efect antianginos şi creşte capacitatea de efort în angina stabilă, însă nu aduce beneficii asupra prognosticului.

Trimetazidina scade consumul de oxigen celular prin modificarea metabolismului celular: prin inhibiţia tiolazei 3-cetoacil coenzimei A mitocondriale, este redusă parţial oxidarea acizilor graşi, energia obţinându-se predominant din oxidarea glucozei, care se face cu consum mai mic de oxigen. Astfel, se obţine un efect antiischemic asemănător propranololului, fără a determina efecte hemodinamice. Trimetazidina are mai multe studii care arată eficienţa, însă nu are studii mari, cu urmărire de durată.

MANAGEMENTUL MEDICAL AL PACIENTULUI CU ANGINĂ PECTORALĂ STABILĂ

În tratamentul sindromului coronarian cronic, modificarea stilului de viaţă şi medicamentele pentru prevenţia evenimentelor cardiovasculare sunt obligatorii. Acestea formează terapia medicală optimă care cuprinde: aspirină sau alt tratament antiplachetar + statină, posibil asociată cu alt tratament hipolipemiant + inhibitori de enzimă de conversie/blocante de receptor de angiotensină (la pacienţii cu disfuncţie de VS) + betablocante (la pacienţii cu disfuncţie de VS sau cei postinfarct). Tratamentul antiischemic al SCC îmbunătăţeşte calitatea vieţii, însă este variabil în funcţie de simptomatologie, mergând de la absenţă (în ischemia silenţioasă sau în episoadele anginoase rare) până la asocierea mai multor clase de medicamente. Tratamentul antiischemic începe cu un medicament de clasă I (betablocant sau un blocant de calciu dihidropiridinic) şi, în lipsa controlului simptomelor, se escaladează întâi prin asocierea celor 2 medicamente de clasă I, apoi cu medicamentele de clasă II, prima opţiune fiind nitraţii retard (Tabelul 7). Acest algoritm nu este obligatoriu, ci tratamentul trebuie adaptat caracteristicilor şi preferinţelor pacientului: se poate începe, de exemplu, tratamentul direct cu medicamente antiischemice de clasă II, care nu au efecte hemodinamice (trimetazidina sau ranolazina) la pacienţii cu hipotensiune sau bradicardie semnificativă1.

În cazurile cu angină pectorală severă, cu episoade frecvente, greu de controlat la terapia standard, se asociază medicamentele din mai multe clase: betablocante, blocanţi de calciu, nitraţi retard şi, eventual, alte medicamente, toate în doze mari, până la limita efectelor adverse (tratament maximal).

REVASCULARIZAREA MIOCARDICĂ ÎN ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

În boala coronariană cronică, tratamentul medicamentos este esenţial pentru că îmbunătăţeşte prognosticul prin încetinirea progresiei aterosclerozei şi prevenirea evenimentelor aterotrombotice; în majoritatea cazurilor, reuşeşte să controleze şi simptomele.

Revascularizarea miocardică completează tratamentul medicamentos în cazurile cu risc crescut (anatomic sau funcţional) pentru ameliorarea prognosticului sau atunci când simptomele nu sunt controlate de medicaţie. Este important să fie selectate într-adevăr cazurile care au un beneficiu prognostic sau simptomatic prin revascularizare şi să fie evitată revascularizarea de rutină („reflexul oculostenotic").

Studiile din anii 1980-1990 au arătat că revascularizarea chirurgicală scade riscul de deces sau de infarct miocardic la pacienţii cu risc crescut, care au stenoză de trunchi comun de coronară stângă (TC) sau care au leziuni

bi- sau tricoronariene şi disfuncţie de ventricul stâng [19].

Studiile pe care se bazează recomandările din ghidurile actuale arată că, în ischemia miocardică moderată sau severă (determinată prin studii funcţionale neinvazive sau prin FFR/iFR), prognosticul este ameliorat prin revascularizare [23], [24]. Ulterior, aceste concluzii au fost contestate de alte studii, care arată că principalele beneficii ale revascularizării sunt reducerea ischemiei, cu ameliorarea simptomatologiei şi reducerea necesităţii de revascularizare de urgenţă, însă fără reducerea incidenţei infarctului miocardic sau a mortalităţii [25], [26].

Este de aşteptat ca această controversă între primatul ischemiei sau al încărcăturii aterosclerotice în determinarea prognosticului sindromului coronarian cronic să ducă la schimbarea paradigmei de diagnostic şi tratament în sindromul coronarian cronic.

Oricum, în acest moment, se poate considera că tratamentul conservator este indicat pentru majoritatea pacienţilor cu boală coronariană stabilă, cu angină clasa I sau II CCS, iar revascularizarea se adresează celor cu simptome severe, în ciuda tratamentului medical sau cu criterii de risc crescut (Tabelul 9). Pentru pacienţii cu risc mai mic, revascularizarea se poate efectua, dacă pacientul nu tolerează tratamentul medicamentos maximal sau preferă revascularizarea, după ce i-au fost explicate avantajele şi riscurile intervenţiei [1•].

Diferenţele dintre revascularizarea intervenţională şi cea chirurgicală sunt: tipul de abord (transluminal vs. prin toracotomie), folosirea anesteziei generale şi a circulaţiei extracorporeale în majoritatea intervenţiilor chirurgicale, agresiune mare în cazul chirurgiei ce predispune la detresă miocardică, reacţii inflamatorii sau infecţii, folosirea substanţelor de contrast radiologic în revascularizarea intervenţională. În plus, ca principiu, revascularizarea intervenţională abordează focal stenozele coronariene, pe când chirurgia tratează vasul în întregime. Din aceste diferenţe derivă şi particularităţile de evoluţie a pacienţilor trataţi prin cele 2 metode diferite de revascularizare. Angioplastia are un risc periprocedural mai mic, în schimb un risc de reintervenţie mai mare datorită restenozei sau apariţiei de noi stenoze. Chirurgia, în schimb, după un risc crescut periprocedural (datorat agresiunii chirurgicale, infecţiei sau emboliei cerebrale), are o evoluţie mai lină pe termen lung[28]. Revascularizarea chirurgicală prin tratarea vasului în întregime scade riscul de infarct pe termen lung, comparativ cu angioplastia, chiar dacă vasele native deseori se ocluzionează complet. Pe de altă parte, pacientul chirurgical depinde de grafturile coronariene, posibila ocluzie a acestora în timp determinând ischemie miocar-

TABELUL 9. **Indicaţiile de revascularizare pentru pacienţii cu angină stabilă sau ischemie silenţioasă** (după 27). *ADA* = artera descendentă anterioară, *FE* = fracţie de ejecţie a ventriculului stâng, *VS* = ventricul stâng, *FFR* = rezerva fracţională de flux, *iFR* = rezerva instantanee de flux.

Indicatie	Severitatea ischemiei anatomic/functional	Clasa de indicaţie
Pentru prognostic	Stenoză de trunchi comun >50%	I
	Stenoză proximală de ADA >50%	I
	Boală bi- sau tricoronariană cu stenoze >50% şi disfuncţie de VS (FE :S40%)	I
	Ischemie severă la testele de provocare (> 10% din miocard) sau FFR <0.80	I
	Stenoză >50% a singurei artere coronare rămase permeabilă	I
Pentru simptome	Stenoză coronariană semnificativă hemodinamic (>90% sau cu FFR/iFR anormale) în prezenţa anginei sau echivalenţei de angină limitantă, neresponsivă la tratament medical	I

dică greu rezolvabilă prin revascularizare chirurgicală sau intervenţională.

Ambele metode au înregistrat un progres continuu. În angioplastie, folosirea stenturilor active (DES) de ultimă generaţie a dus la îmbunătăţirea rezultatelor atât acute, cât şi pe termen lung (risc mic de restenoză, tromboză de stent, precum şi de hemoragie, prin scurtarea duratei de terapie antiagregantă dublă), încât aceste stenturi au devenit varianta standard de tratament. În acest moment, angioplastia de trunchi comun are rezultate comparabile cu chirurgia, în schimb abordarea pacienţilor multicoronarieni (deseori diabetici sau cu afectarea arterelor periferice), deşi posibilă, oferă rezultate pe termen lung mai slabe decât chirurgia. Limitele angioplastiei sunt legate în primul rând de detalii anatomice: ocluziile coronariene vechi, calcificare severă, tortuozitate excesivă sau prezenţa ramurilor colaterale multiple[28].

Chirurgia foloseşte din ce în ce mai mult grafturile arteriale (ambele mamare interne şi/sau radiala) şi intervenţiile pe cord bătând, reuşind astfel să îmbunătăţească patenţa grafturilor şi să reducă riscul intervenţiei. Chirurgia are mai puţine limite legate de anatomia coronariană, prin aceasta reuşind să obţină mai frecvent revascularizarea completă, care este asociată cu un prognostic mai bun. Pe de altă parte, chirurgia este limitată de fragilitatea pacienţilor şi de asocierea de boli care cresc

TABELUL 10. **Metode de determinare a viabilităţii miocardice** (după 29)

Metoda	Mecanism	Avantaje	Dezavantaje
PET	Evidenţiază integritatea celulară prin captarea glucozei marcate	Cea mai bună acurateţe diagnostică	Scump, necesită trasori proaspăt obţinuţi, greu disponibil, iradiere
Scintigrafie SPECT	Evidenţiază integritatea celulară prin ca tarea $Tt2^{01}$ sau a Tc^{9} m ca analogi de potasiu	Acurateţe bună a Tl^{201} prin reinJectare şi analiza redistribuţiei la 24h	Subestimare a viabilităţii cu $Tc^{99}m$ Iradiere (TI^{201} >Tc^{99})
Ecografie de stres cu dobutamină	Dobutamina induce apariţia contractilităţii în zone akinetice în repaus	Ieftină, disponibilă, neiradiantă, se efectuează reiativ rapid Rezultatele sunt ameliorate de folosirea 3D, contrastului, tissue Doppler şi strain	Acurateţe dependentă de operator, fereastra ecografică inadecvată la mulţi pacienţi
Rezonanţă magnetică de stres cu dobutamină	Dobutamina induce apariţia contractilităţii în zone akinetice în repaus	Mai precisă decât ecografia cu dobutamină; neiradiantă	Examinare dificilă la pacienţii claustrofobi, care nu-şi pot ţine respiraţia sau au aritmii
RM cu captare tardivă a gadoliniumului	Diferenţiază net zone de cicatrice de cele normale, deoarece Gd nu se acumulează în celulele integre	Metoda de referinţă pentru cuantificarea in VIVO a necrozei miocardice >O,7g; neiradiantă	Examinare dificilă la pacienţii claustrofobi, care nu-şi pot ţine respiraţia sau au aritmii. Nefrotoxic la clearance creatinină <30 ml/min
Angiografie cardiacă CT cu captare tardivă a contrastului	Diferenţiază net zone de cicatrice de cele normale, deoarece I se comportă ca Gd şi nu se acumulează în celulele integre		Metodă nouă, încă neutilizată în practica clinică

excesiv riscul operator. În plus, revascularizarea chirurgicală este o intervenţie mai complexă, în care fiecare etapă poate influenţa rezultatul final.

Nu toate cazurile pot fi revascularizate miocardic, chiar în condiţiile unei indicaţii imperative. De exemplu, ateroscleroza difuză, cu dispariţia patului distal, face imposibilă aplicarea oricăreia dintre cele 2 metode de revascularizare, iar necroza miocardică extinsă, cu fibroză, cu pierderea capacităţii contractile, face revascularizarea inutilă. Din acest motiv, determinarea viabilităţii miocardice poate fi esenţială înainte de revascularizare, în special chirurgicală.

Viabilitatea miocardică poate fi evaluată prin mai multe teste funcţionale sau anatomice (Tabelul 10).

Alegerea metodei de revascularizare miocardică este determinată de anatomia coronariană şi de bolile asociate ale pacientului. Complexitatea anatomiei şi riscul angioplastiei coronariene este calculată cu ajutorul scorului SYNTAX, ce se utilizează în special în boala multicoronariană şi de trunchi comun. Scorul ≤22 arată un risc mic pentru angioplastie, pentru un scor de 22-32 riscul angioplastiei depăşeşte uşor riscul chirurgiei şi decizia de revascularizare trebuie luată după un consult în echipa multidisciplinară („heart team"), iar un scor SYNTAX de peste 32 arată că angioplastia este prea riscantă şi alegerea chirurgiei este preferabilă (Tabelul 11). Chirurgia a dovedit rezultate mai bune la pacienţii diabetici şi la cei cu risc crescut, deşi, cu progresele angioplastiei, rezultatele tind să se egalizeze. Pe de altă parte, pacienţii debilitaţi, cu boli asociate severe, cu un risc chirurgical prohibitiv, dar cu indicaţie fermă de revascularizare, trebuie discutaţi în echipa multidisciplinară, pentru a stabili dacă pot beneficia de angioplastie coronariană, chiar în condiţiile unui scor SYNTAX de peste 32[27].

TABELUL II. **Recomandări privind metoda de revascularizare la pacienţi cu angină stabilă, ce se pretează la ambele tipuri de revascularizare şi cu risc chirurgical scăzut (după 27).** *CABG* = revascularizare chirurgicală, *PCI* = revascularizare intervenţională, *ADA* = arteră descendentă anterioară

Extensh, afectării atcrosclcrotice coronarit.•ne	CABG Clasă de indicaţie	PCI Clasă de indicaţie
Boală uni- sau bicoronariană fără interesarea ADA proximală	IIb	I
Boală unicoronariană cu stenoză de ADA proximală	I	I
Boală bicoronariană cu stenoză de ADA proximală	I	I
Stenoză de trunchi comun cu scor SYNTAX ≤ 22	I	I
Stenoză de trunchi comun cu scor SYNTAX 23-32	I	IIa
Stenoză de trunchi comun cu scor SYNTAX > 32	I	III
Boală tricoronariană cu scor SYNTAX ≤ 22	I	I
Boală tricoronariană cu scor SYNTAX 23-32	I	III
Boală tricoronariană cu scor **SYNTAX** > 32	I	III

BIBLIOGRAFIE

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41: 407-47.
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005; 111: 3481-3488.
3. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013;34 (10):719-28.

4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352: 1685-1695.
5. Sechtem U, Seitz A, Ong P. MINOCA: unravelling the enigma. Heart. 2019; I05(16): 1219-1220.
6. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316(22):1371-5.
7. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris în the Framingham study: prognosis and survival. Am J Cardial. 1972;29(2): 154-163.
8. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. J Am Coli CardioI 2016;68:2467-78.
9. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al; PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation 2017; 135 :2320-2332.
10. Mereuţă A. Angina pectorală stabilă, 269-286, în Ginghină C (editor). Mic tratat de cardiologie. Ediţia a doua. Editura Academiei Române, Bucureşti, 2017. ISBN 978-973-27-2828-4.
11. Gherasim D. Testul ECG de efort, 145-161, în Apetrei E (editor). Cardiologie clinică. Editura Medicală Callisto, Bucureşti, 2015. ISBN 978-606-8043-18-0.
12. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prevalence of angina! symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinica! outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern Med 2014;174:1651-9.
13. George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1937360 people. Circulation. 2015;132: 1320-8.
14. Weintraub WS, Taggart DP, Mancini GBJ, Brown DL, Boden WE. Historical milestones in the management of stable coronary artery disease over the last half century. Am J Med. 2018;131 :1285-1292.
15. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Expiaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-98.
16. Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, et al: Angina at I year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. Arch Intern Med 2008; 168: 1310-1316.
17. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. Eur Heart J. 2020;41 (3):347-356.
18. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina - results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ. 2006;332(7536):262-7.
19. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet I994;344:563-70.
20. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion aud disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circulation. 201 O; 121 (4):586-613.
21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidel ines on cardiovascular disease prevention in clinica] practice. Eur Heart J. 2016; 37(29):2315-81.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidel ines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;4 l: 111-188.
23. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy în patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003; I07(23):2900-7.

24. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2014;371:1208-1.
25. Boden WE, O'Rourke R A, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2007;356: 1503-1516.
26. Hochman JS at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 20.19), Philadelphia, PA, November 16, 2019.
27. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165.
28. Mereuţă A, Anghelina D. Tratamentul sindroamelor coronariene cronice şi acute, 155-178, în Ginghină C (editor). Compendiu de terapie a bolilor cardiovasculare, Ed. Medicală, Bucureşti, 2016. ISBN 978-973-39-0861-6.
29. Patel H, Mazur W, Williams KA Sr, Kalra DK. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? Trends Cardiovasc Med. 2018;28(I):24-37.

CAPITOLUL

21

Sindroamele coronariene acute cu supradenivelare de segment ST

Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST 431
Patogeneză 433
Diagnostic 434
Tratament 438
Complicaţii 446
Angina Prinzmetal (Angina vasospastică) 447
Bibliografie 448

Sindroamele coronariene acute cu supradenivelare de segment ST includ infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST şi, respectiv, o formă specială de angină pectorală cunoscută sub numele de angină Prinzmetal sau angină variantă.

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST (IMA-ST)

Definiţia infarctului miocardic acut

Termenul infarct miocardic acut (IMA) trebuie utilizat în situaţia în care există dovezi de necroză miocardică (definită ca o creştere a valorilor troponinei cu cel puţin o valoare peste percentila 99 a limitei de referinţă superioare), într-un tablou clinic şi paraclinic caracteristic pentru ischemia miocardică (Tabelul 1) [1, 2] Asocierea pe electrocardiogramă (ECG) a supradenivelării de segment ST certifică diagnosticul de IMA-ST.

Clasificarea clinică a infarctului miocardic acut[1]

Există mai multe categorii de infarct miocardic acut:

- Tipul 1 - Infarct miocardic spontan, datorat unui eveniment aterotrombotic coronarian primar determinat de erodarea sau ruptura unei plăci de aterom şi mai rar datorându-se hemoragiei în placă;
- Tipul 2 - Infarct miocardic secundar ischemiei determinate de imbalanţa dintre un necesar de oxigen crescut şi/sau un aport sanguin inadecvat, urmare a unui spasm coronarian, disecţiei de aortă sau a unei artere coronare, embolismul coronarian (trombi, calciu sau vegetaţii), anemie, aritmii, hiper- sau hipotensiune;
- Tipul 3 - Moarte subită cardiacă, incluzând stop cardiac, deseori precedată de simptome sugestive pentru ischemie, însoţite de supradenivelare recentă de segment ST, bloc de ramură stângă (BRS) nou apărut sau dovada existenţei unui tromb proaspăt (angiografic sau la autopsie), decesul producându-se, însă, înainte de a se preleva probe sanguine sau recoltarea acestora a fost făcută înainte de apariţia biomarkerilor cardiaci în sânge;

TABELUL I. **Criteriile de definire a infarctului miocardic acut**[1]

Îndeplinirea oricăruia din următoarele criterii pune diagnosticul de infarct miocardic acut:
Dinamică enzimatică a biomarkerilor cardiaci (preferabil troponina înalt sensibilă) cu cel puţin o unitate deasupra percentilei 99 a limitei superioare de referinţă, împreună cu dovada ischemiei miocardice, alături de cel puţin unul din următoarele criterii: • Simptome de ischemie miocardică • Modificări ECG sugestive pentru ischemie recentă (noi modificări de segment ST-T sau bloc de ramură stângă sau dreaptă nou apărut) • Apariţia de unde Q patologice pe ECG • Dovada imagistică a unei pierderi recente de miocard viabil sau apariţia unei noi regiuni cu defect de cinetică segmentară • identificarea trombozei intracoronariene la angiografie sau autopsie
Moarte subită cardiacă, implicând stop cardiac, deseori insoţită de simptome sugestive de ischemie miocardică, însoţită de o supradenivelare recentă de segment ST-T sau de BRS/BRD nou apărut, şi/sau dovada de tromb proaspăt la coronarografie şi/sau la autopsie, în condiţiile în care decesul a survenit înainte de prelevarea de biomarkeri serici sau înainte de apariţia acestora în sânge
în cazul pacienţilor cu valori normale ale troponinei care beneficiază de intervenţie coronariană percutană, creşterea troponinei peste percentila 99 a limitei superioare de referinţă indică injuria miocardică periprocedurală. S-a convenit că o creştere a troponinei serice de peste 5 ori comparativ cu percentila 99 a limitei superioare de referinţă la mai puţin de 48 de ore de la intervenţie să definească infarctul miocardic periprocedural. Dacă valorile prealabile ale troponinei erau crescute însă stabile (variaţie :::;20%), o creştere cu peste 20% care atinge o valoare de peste 5 ori a percentilei 99 a limitei superioare de referinţă însoţită de noi unde Q patologice sau de noi modificări electrice sugestive pentru ischemia miocardică sau de dovada angiografică de reducere a fluxului coronarian sau dovada imagistică de pierdere nouă a unei regiuni de miocard viabil să definească, de asemenea, infarctul miocardic asociat angioplastiei percutane. În această categorie există un subgrup de pacienţi la care injuria miocardică se datorează trombozei de stent (4b) şi, respectiv, injurie datorată restenozei intrastent (4c)
În ceea ce priveşte pacienţii cu by-pass aortocoronarian şi valori normale ale troponinei, creşterea biomarkerilor cardiaci peste percentila 99 a limitei superioare de referinţă indică injuria miocardică periprocedurală. S-a convenit că o creştere a troponinei serice de peste 1O ori comparativ cu percentila 99 a limitei superioare de referinţă să definească infarctul miocardic asociat bypassului aortocoronarian. Dacă valorile prealabile ale troponinei erau crescute însă stabile (variaţie '.S20%), o creştere cu peste 20% care atinge o valoare de peste IO ori a percentilei 99 a limitei superioare de referinţă însoţită de noi unde Q patologice sau de dovada angiografică de ocluzie a unui graft sau a unei coronare native sau dovada imagistică de pierdere nouă a unei regiuni de miocard viabil să definească, de asemenea, infarctul miocardic asociat bypassului aortocoronarian.
Dovada morfopatologică a unui infarct miocardic acut

BRS = bloc de ramură stângă; *BRD* = bloc de ramură dreaptă, *ECG* = electrocardiograma de suprafaţă.

• Tipul 4a - Infarctul miocardic asociat angioplastiei coronariene percutane {PTCA);

• Tipul 4b - Infarctul miocardic asociat cu tromboza de stent, documentată angiografic sau la autopsie;

• Tipul 5 - Infarctul miocardic asociat bypass-ului aortocoronarian.

Epidemiologia

Boala cardiacă ischemică este cea mai frecventă cauză de deces, iar incidenţa ei în populaţia generală este într-o continuă creştere. În ultimii 30 de ani s-a înregistrat o tendinţă generală de scădere a mortalităţii generate de cardiopatia ischemică. IMA-ST, deşi în scădere în ultimele decenii, este tot mai frecvent la tineri, comparativ cu pacienţii vârstnici, precum şi la bărbaţi, în comparaţie cu sexul feminin[1, 2] Odată cu introducerea terapiilor moderne (reperfuzia farmacologică sau prin angioplastie coronariană percutană, terapia antitrombotică şi cea a prevenţiei secundare), mortalitatea după IMA-ST a scăzut, atât pe ter-

men scurt, cât şi pe termen lung. Mortalitatea intraspitalicească a pacienţilor neselecţionaţi cu IMA-ST variază între 4 şi 12%, iar mortalitatea la J an post IMA-ST este de aproximativ 10%2. Cu toate că boala cardiacă ischemică se dezvoltă, în medie, cu 7-1 O ani mai târziu la femei decât la bărbaţi, infarctul miocardic rămâne una din cauzele principale de deces la femei[3].

PATOGENEZA

Etiologia

În majoritatea cazurilor, apariţia IMA se datorează destabilizării unor plăci aterosclerotice coronariene cu conţinut lipidic bogat şi strat endotelial sever afectat, care va conduce la ocluzia unei artere coronare epicardice prin tromboză intravasculară. Cel mai adesea, plăcile responsabile nu determină o stenoză semnificativă înainte de apariţia evenimentului coronarian. Mecanismul de producere este reprezentat de ruptura, fisura, hemoragia în placă sau eroziunea plăcii de aterom, urmată de declanşarea agregării plachetare şi, respectiv, a cascadei coagulării. Inflamaţia s-a dovedit un element important în destabilizarea plăcii de aterom. Consecinţa o reprezintă fie formarea unui tromb complet ocluziv, care întrerupe fluxul sanguin în teritoriul miocardic deservit, fie a unuia parţial ocluziv, situaţie în care, frecvent, se asociază şi un grad de spasm coronarian în regiunea plăcii destabilizate, rezultatul final fiind reprezentat de acelaşi imbalans sever între oferta şi cererea de oxigen la nivelul fibrelor musculare miocardice. În ultimele decenii s-a constatat schimbarea profilului plăcilor de aterom implicat în producerea IMA-ST, cu predominanţa eroziunii şi a embolizării materialului din placă (şi, mai rar, disecţie), fenomene ce apar în plăci de aterom mai puţin încărcate lipidic şi mai „reci", proces datorat utilizării tot mai frecvente a statinelor şi a aspirinei în tratamentul bolnavilor cu risc cardiovascular. În cazuri rare[2] (aproximativ 10%), IMA se produce în absenţa aterosclerozei coronariene, la apariţia sindromului coronarian acut contribuind embolia sistemică, disecţia arterială, arterita, anomaliile coronariene congenitale, consumul de cocaină, anemia, tireotoxicoza, tahiaritmiile etc. Consecinţa acestor mecanisme este suferinţa acută a miocardului, cu apariţia unor grade variate de necroză. Mecanismele de fibrinoliză fiziologică pot duce la repermeabilizarea vasului, dar dacă durata ischemiei severe depăşeşte 15-30 de minute (în absenţa unei circulaţii colaterale dezvoltate din cauza unor stenoze coronariene preexistente), încep să apară leziuni miocardice necrotice ireversibile.

Morfopatologia

Histopatologic există 3 forme de necroză miocardică dependentă de severitatea şi durata ischemiei miocardice:

- Miocitoliza - manifestată prin vacuolizarea fibrelor musculare, vizibilă prin microscopie electronică;
- Necroza cu benzi de contracţie - datorată reluării circulaţiei coronariene, constând în existenţa unor fibre musculare hipercontractate, datorită pătrunderii ionilor de calciu în celulele aflate în suferinţă ischemică (mai frecvent în zonele de la periferia ariei afectate);
- Necroza de coagulare - întâlnită, cel mai adesea, în centrul ariei afectate, unde fibrele musculare oprite în faza de relaxare sunt trase pasiv de miocitele viabile din zonele limitrofe.

Evoluţia naturală a leziunilor anatomice din infarctul miocardic se realizează în trei stadii[3]:

- faza acută (necroza) este vizibilă macroscopic după aproximativ 6 ore de la debut; miocardul devine palid, de aspect albăstrui şi edemaţiat, iar leziunile celulare sunt heterogene; după 16-18 ore, devine roşu-violaceu, cu exsudat sero-fibrinos pe suprafaţa zonei de necroză transmurală, până către 2 zile de la debut;
- faza evolutivă (resorbţie, cu dezvoltarea ţesutului de granulaţie) - în evoluţie, zona

necrotică ia o culoare cenuşie, cu traiecte liniare galbene, datorate neutrofilelor care invadează zona dinspre periferie. Dezintegrarea miocardică începe încă din primele ore şi se întinde până la aproximativ ziua a 5-a;

- faza de infarct miocardic vechi se caracterizează prin cicatrizarea zonei necrozate printr-o placă fibroasă fină şi solidă. Această zonă va pierde toate proprietăţile contractile, procesul încheindu-se în 2-3 luni.

Încă din primele ore de la debutul IMA are loc un proces de remodelare a ventriculului stâng (VS), atât în zona necrotică, cât şi la distanţă. Acest proces cuprinde modificări ale morfologiei şi geometriei ventriculare, dependente de mărimea şi localizarea zonei de necroză, de existenţa fluxului sanguin coronarian distal de zona de tromboză (antegrad şi/sau retrograd, prin colaterale), precum şi de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Necroza este cel mai adesea transmurală, dar uneori poate interesa numai straturile subendocardice ale miocardului. Miocardul reperfuzat la mai puţin de 30 de minute de la debut conduce la o disfuncţie postischemică reversibilă în zile-săptămâni *(siderare miocardică)*. Acest proces este întâlnit în cazul obţinerii reperfuziei coronariene precoce, indiferent de metodă. Mecanismele implicate în apariţia siderării miocardice cuprind generarea radicalilor liberi de oxigen, excesul de calciu şi, nu în ultimul rând, pierderea de miofilamente[2]. Un alt fenomen, reversibil prin revascularizare, la un interval de timp de zile-luni (direct proporţional cu vechimea procesului) este întâlnit în cazul reducerii cronice a fluxului sanguin coronarian şi poartă numele de *hibernare miocardică*. Celulele hibernante îşi reduc funcţia contractilă, asfel încât pot supravieţui în condiţiile unui flux coronarian redus[3].

Funcţia VS este perturbată încă de la începutul procesului de necroză, proporţional cu masa miocardului necrozat. Se cunoaşte faptul că infarctele miocardice anteroseptale au consecinţe mai severe, comparativ cu localizarea în alte teritorii. Afectarea a peste 15% din segmentele VS conduce la reducerea funcţiei sistolice, a debitului cardiac şi a volumului bătaie, precum şi la creşterea volumului telesistolic[2]. O masă miocardică necrozată de 40% poate determina apariţia şocului cardiogen[3]. Alterarea funcţiei diastolice prin scăderea complianţei ventriculare participă la reducerea ratei de scădere a presiunii intraventriculare, creşterea presiunii telediastolice şi, respectiv, la creşterea stresului parietal. Aceste modificări morfologice şi fiziopatologice pot fi urmate de o dilatare acută cameralăşi de subţierea disproportionată a zonei afectate de infarct, fenomen d nmnit expansiunea infarctului. În unele situaţii, procesul este urmat de dezvoltarea unui anevrism ventricular, care, odată constituit, nu se rupe niciodată. El poate fi, însă, sediul unei tromboze intracavitare şi o sursă de embolie sistemică. Această dilataţie, benefică în faza acută, poate favoriza o insuficienţă cardiacă ireversibilă ulterioară.

Topografia infarctului depinde de artera afectată:

- interventriculara (descendenta) anterioară: necroza 1/3 anterioare a septului interventricular, a apexului şi a peretelui lateral al VS;
- artera circumflexă, o diagonală sau obtuză marginală stângă: necroza peretelui lateral;
- coronara dreaptă: necroza 1/3 inferioare a septului interventricular, a feţei inferioare a VS, asociindu-se relativ frecvent cu necroza la nivelul ventriculului drept. Variaţiile distribuţiei coronare (dominanţa coronariană) explică de ce un infarct infero-bazal poate fi datorat şi ocluziei arterei circumflexe.

DIAGNOSTIC

Tablou clinic

Cu toată dezvolarea tehnologică, anamneza şi examenul clinic reprezintă componente esenţiale ale diagnosticului IMA-ST, datele clinice fiind extrem de variate, în funcţie de timpul scurs de la debutul necrozei miocardice. Pe lângă identificarea factorilor de risc cardiovascular pe care îi prezintă bolnavul, anamneza

descoperă cele câteva caracteristici ale durerii toracice: condiţiile de apariţie (efort fizic, frig, stres emoţional, postprandial, adeseori chiar în repaus şi fără un factor declanşator clar), localizarea (tipic retrosternală) şi iradierea similară cu cele din angina pectorală stabilă şi instabilă, caracterul durerii, manifestările asociate (transpiraţii, dispnee, sincopă, greţuri şi vărsături în cazul localizării inferioare) şi, mai ales, durata, care în acest caz este prelungită (peste 20-30 de minute) şi fără răspuns complet la nitroglicerină. Există situaţii în care simptomatologia este săracă şi naşte confuzii cu alte afecţiuni (pacienţi diabetici, vârstnici, post-transplant cardiac, în postoperator).

Examenul fizic relevă, cel mai adesea, în faza acută - semne nespecifice (hipertensiune arterială, ateroscleroza carotidiană sau periferică, xantelasme, arc cornean, paloare etc.), însă în formele severe pot apărea sufluri sistolice determinate de o regurgitare mitrală funcţională, raluri de stază pulmonară, semne care traduc complicaţii ale infarctului miocardic acut, mergând până la şocul cardiogen. În cazul localizării inferioare, predomină stimularea excesivă parasimpatică (bradicardie, hipotensiune), în timp ce localizarea anterioară se asociază cu stimulare simpatică (hipertensiune, tahicardie). Zgomotul 1 este adeseori diminuat, iar prezenţa zgomotului 3 reflectă, de regulă, prezenţa disfuncţiei VS.

Electrocardiograma (ECG) de suprafaţă

ECG reprezintă cea mai importantă investigaţie în faţa unui pacient cu suspiciune de sindrom coronarian acut, este obligatorie în primele 10 minute de la primul contact medical şi necesită repetare în dinamică (Figura 1). Supradenivelarea de segment ST (măsurată de la punctul J) în condiţii de calibrare standard (0.1 mV = 1 mm^2 pe axa verticală) este considerată înalt sugestivă pentru ocluzia coronariană acută: prezenţa în cel puţin două derivaţii concordante a supradenivelării de segment ST de 2'2.5 mm la bărbaţii sub 40 de ani sau 2:2 mm la bărbaţii peste 40 de ani sau 2'1.5 mm la femei, în derivaţiile V2-V3 şi respectiv 2 1mm în celelalte derivaţii, în absenţa hipertrofiei VS sau a BRS[4]. Există însă şi aspecte atipice, care sugerează prezenţa ischemiei miocardice acute (Tabelul 2)4.

La bolnavii cu IMA-ST inferior se recomandă înregistrarea derivaţiilor precordiale drepte (V3R-V5R) pentru identificarea afectării ventriculului drept (VD). De asemenea, în cazul subdenivelării de segment ST în V1-V3, în special dacă unda T este pozitivă, se impune înregistrarea derivaţiilor posterioare V7-V9: supra-

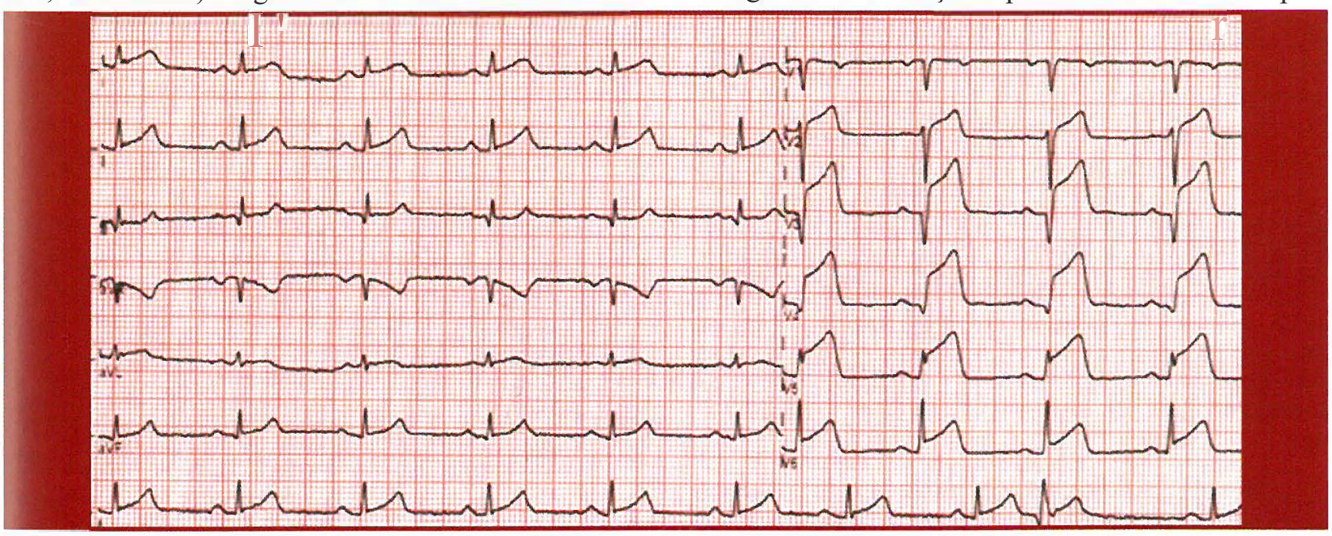


Figura 1. - Aspect electrocardiografic de infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.

denivelarea 0.5 mm documentează un !MA-ST infern-bazal (denumit, în trecut, şi posterior).

TABELUL 2. **Aspectele atipice ale electrocardiogramei care trebuie să indice o strategie de angioplastie primară la pacienţii cu simptome persistente de ischemie miocardică** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie[4])

Bloc de ramură Criteriile care pot fi utilizate pentru a îmbunătăţi acurateţea diagnosticului de IMA-ST la pacienţii cu BRS: - Supradenivelare concordantă a segmentului ST 1 mm în derivaţii cu complex QRS pozitiv - Subdenivelare concordantă a segmentului ST 1 mm în V l-V3 - Supradenivelare discordantă a segmentului ST 5 mm în derivaţii cu complex QRS negativ Prezenţa BRD poate îngreuna diagnosticul de IMA-ST, dar îl poate şi indica
Ritm de cardiostimulare ventriculară În timpul stimulării VD, ECG-ul prezintă aspect de BRS şi regulile de mai sus se aplică pentru diagnosticul infarctului miocardic în condiţiile ritmului de cardiostimulare ventriculară; totuşi, modificările ECG sunt mai puţin specifice
Infarct miocardic posterior izolat Subdenivelare izolată a segmentului ST 0,5 mm în derivaţiile V_{1-V3} şI supradenivelare a segmentului ST (0.5 mm) în derivaţiile toracice posterioare Vr V9
Ischemie datorată ocluziei trunchiului comun al arterei coronare stângi sau bolii multivasculare Subdenivelare de segment ST 1 mm în opt sau mai multe derivaţii de suprafaţă, asociată cu supradenivelarea segmentului ST în aVR şi/sau V_1, sugerează obstrucţie de trunchi comun al arterei coronare stângi sau echivalent al acesteia, sau ischemie severă trivasculară

BRD = bloc de ramură dreaptă; *BRS* = bloc de ramură stângă; *ECG* = electrocardiograma de suprafaţă; *!MA-ST* = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST; *VD* = ventricul drept.

Primele modificări pe ECG în faza acută implică unda T, căreia îi creşte amplitudinea şi devine simetrică, uneori, înainte de apariţia supradenivelării convexe de segment ST[3]. În orele următoare, ea diminuează şi apare unda Q patologică (peste 25% din amplitudinea undei R şi >0.04 s), iar unda T devine negativă (odată cu reducerea supradenivelării). În faza subacută, segmentul ST poate să revină la normal, dar persistă unda Q şi frecvent unda T negativă. In faza cronică, persistă cel mai adesea unda Q. Reapariţia supradenivelării ST poate fi întâlnită în caz de reinfarctizare (în special asociată cu simptome sugestive şi creştere enzimatică), expansiunea infarctului sau ruptura de perete liber al VS. Uneori, semnele electrocardiografice pot fi absente sau înşelătoare: supradenivelare ST permanentă de tip neurotonic, sindrom Wolff-Parkinson-White, electrostimulare ventriculară sau BRS major[3, 4].

TABELUL 3. **Localizarea ocluziei coronariene în funcţie de electrocardiograma de suprafaţă2**

Categoria	Localizarea ocluziei	ECG la prezentare
ADA proximal	Proxima) de primul ram septal	Supradenivelare ST în Vl-V6, Dl, aVL şi bloc fascicular sau bloc de ramură
ADA mediu	Distal de primul ram septal, dar înainte de artera diagonală	Supradenivelare ST în Vl-V6, Dl, aVL
ADA distal sau artera diagonală	Distal de prima diagonală sau ocluzia arterei diagonale	Supradenivelare ST în Vl-V4 sau V5, V6, Dl, aVL
IMA-ST inferior mic	ACD distal, artera circumflexă sau ramuri din circumflexă	Supradenivelare ST în D2, D3, aVF
IMA-ST moderat/întins (posterior, lateral şi/sau de ventricul drept)	ACD proxima) sau artera circumflexă	Supradenivelare ST în D2, D3, aVF şi: - V5-V6 şi/sau - VI, V3R, V4R şi/sau - *RIS* >I în Vl-V2

ADA = artera descendentă anterioară; *ACD* = artera coronară dreaptă; */MA-ST* = infarct miocardic acut cu supradenivelare de ST.

În funcţie de derivaţiile în care apar modificările electrice, putem estima localizarea ocluziei coronariene (Tabelul 3)2. În cazul reperfuziei, ECG oferă informaţii importante privind eficienţa terapiei.

Evaluarea biomarkerilor serici

Examenele de laborator sunt folosite atât pentru identificarea condiţiilor clinice asociate (anemie, anomalii de funcţie renală sau hepatică, diabet zaharat etc.), dar mai ales pentru confirmarea sau infirmarea necrozei miocardice [1]. Aflarea acestor rezultate nu trebuie să întârzie strategia de reperfuzie. Dintre markerii biologici cei mai specifici pentru documentarea necrozei miocardice, se disting troponinele C şi I (proteine contractile, care se găsesc doar în miocitele cardiace)4. O valoare crescută este definită ca depăşind a 99-a percentilă a populaţiei normale de referinţă. Nivelul seric creşte la 3-6 ore după debutul infarctului, atinge un maximum la 12-24 ore şi revine la normal după 5-14 zile, fără a fi bine corelate cu extensia leziunii miocardice. Dintre enzimele miocardice, cea mai utilă este creatinfosfokinaza (CPK) serică şi mai ales izoenzima MB a creatinkinazei. CPK şi CK-MB cresc la 3-6 ore după infarct, ating un maximum la 12-24 ore şi revin la normal după aproximativ 3 zile. Atât troponina, cât şi CK-MB documentează necroza miocardică, dar pot creşte şi în pericardite, leziuni musculare scheletice, insuficienţa renală, miocardită, insuficienţă cardiacă etc. Se vor face determinări seriate în primele 24-48 ore. În afara acestora, mai există enzime care cresc într-un timp ulterior: transaminazele hepatice (TGO) şi lacticodehidrogenaza serică (LDH). TGO creşte după 6-12 ore, are maximul la 36-48 de ore şi se normalizează în 4-6 zile, iar izoenzimele LDH (LDH1 şi LDH2) cresc în 12-24 de ore, au maximul la 4-5 zile, iar revenirea la normal în 10 zile. Creşterea LDH permite un diagnostic retrospectiv al IMA cu sau fără supradenivelare de segment ST. Mioglobina serică este o proteină care atinge mai rapid nivelul maxim şi revine la normal la 24 de ore, dar are specificitate redusă pentru diagnosticul IMA, ceea ce îi reduce valoarea în practica medicală.

În faza acută, după apariţia necrozei miocardice, se constată şi o creştere a altor parametri biologici: neutrofilele (cresc, de obicei, în primele 2 ore, cu un maxim la 72 de ore), glicemia şi lipidele serice (valorile reale trebuind a fi apreciate mai târziu în cursul evoluţiei), viteza de sedimentare a hematiilor şi proteina C reactivă.

Ecocardiografia transtoracică

Este o metodă imagistică fiabilă, care poate evidenţia anomalii de contracţie a pereţilor ventriculari în timpul ischemiei m10-cardice, când apar tulburări ale cineticii parietale (hipokinezie, akinezie sau chiar diskinezie). Ecocardiografia este extrem de utilă pentru diagnostic în faza acută atunci când ECG nu este interpretabilă. Prezenţa akineziei sau a diskineziei constituie un argument care, asociat troponinei crescute, indică prezenţa IMA şi permite localizarea necrozei miocardice. În plus, ecocardiografia identifică eventualele complicaţii (regurgitare mitrală, ruptura de sept interventricular, tamponada cardiacă, anevrismul de ventricul stâng etc.), permite diagnosticul diferenţial în urgenţă (disecţie de aortă, embolie pulmonară, pneumotorax) şi apreciază funcţia cavităţilor cardiace, cu importantă valoare prognostică. O ecocardiografie normală are o valoare predictivă negativă de peste 95% pentru diagnosticul unui IMA-ST1. Din păcate, anomaliile de cinetică apar nu doar în faza acută, ci şi în infarctul vechi, în miocardul siderat sau hibernant[2]. În perioada care urmează fazei acute a IMA-ST, ecocardiografia de stres este utilizată pentru identificarea viabilităţii miocardice şi a indicaţiei de revascularizare[3].

Radiografia de torace

Este o metodă mai puţin utilă diagnosticului pozitiv, dar poate depista cu amplificatorul de imagine calcificările preexistente pe

traiectul arterelor coronare, cardiomegalia, staza pulmonară, precum şi semne sugestive pentru diagnostice alternative; disecţie de aortă, embolie pulmonară, pericardită lichidiană[2]. În caz de congestie pulmonară, imaginea radiologică se remite la aproximativ 48 de ore după reducerea prin tratament a presiunilor intraventriculare.

Imagistica nucleară

Este o metodă imagistică puţin utilă în camera de gardă, însă extrem de importantă pentru identificarea miocardului viabil în perioada postinfarct.

Tomografia computerizată

Deşi tehnicile moderne cu secţiuni multiple pot identifica ocluzia coronariană, metoda este importantă în urgenţă, pentru excluderea disecţiei de aortă şi a emboliei pulmonare, în cazul pacienţilor cu diagnostic incert, investigaţi prin alte metode neinvazive.

Rezonanţa magnetică

Reprezintă o altă tehnică imagistică utilă dincolo de faza acută pentru evaluarea perfuziei miocardice, aprecierea cineticii parietale şi a funcţiei ventriculare, identificarea edemului şi a prezenţei fibrozei miocardice. Rezonanţa magnetică permite identificarea diagnosticului corect în multe cazuri adresate cu suspiciune de IMA-ST, dar care prezintă artere coronare aparent normale angiografic.

Angiografia coronariană invazivă

Reprezintă încă, în urgenţă, metoda de diagnostic cea mai precisă a leziunilor coronariene (identificarea leziunii responsabile de IMA-ST, a plăcilor de aterom semnificative hemodinamic, a trombozei intraluminale, disecţia coronariană), ea permiţând ulterior, în cele mai multe cazuri, efectuarea revascularizării miocardice.

Diagnosticul diferenţial

Problemele cele mai mari de diagnostic diferenţial sunt întâlnite în cazul *disecţiei acute de aortă* (durere intensă, cu iradiere interscapulo-vertebrală, suflu diastolic datorat regurgitării aortice, inegalitate de presiune arterială la nivelul membrelor superioare etc.), *emboliei pulmonare* (durere latero-toracică de tip pleuritic, sincopă, hipotensiune, tuse, hemoptizie, tromboză venoasă profundă asociată), *pericarditei acute* (durere toracică anterioară accentuată de mişcările inspiratorii şi tuse, atenuată de aplecarea înainte, frecătură pericardică), *pneumotoraxului* (dispnee, durere instalată brusc după un episod de tuse sau strănut, timpanism toracic), *durerii din costocondrite* (accentuată de digitopresiune sau mişcare a toracelui), *esofagitei de reflux, ulcerului gastro-duodenal sau spasmului esofagian*[2, 3].

TRATAMENT

Cel mai adesea, modul de prezentare al pacientului este alertarea SMU (serviciul medical de urgenţă cu număr unic de apel telefonic naţional: 112). În faţa unui pacient cu suspiciune de sindrom coronarian acut, trebuie realizată o ECG de suprafaţă în primele 10 minute[4]. Principalul obiectiv la pacienţii cu IMA-ST este reprezentat de restabilirea fluxului de sânge în artera coronară responsabilă de infarct. Terapia de reperfuzie este indicată la toţi pacienţii cu simptome de ischemie cu durată 12 ore şi supradenivelare de segment ST persistentă[4]. Când diagnosticul de IMA-ST este stabilit în afara spitalului (ex. SMU) sau într-un centru fără laborator de cateterism cardiac, decizia pentru reperfuzie este luată în funcţie de timpul estimat de la stabilirea diagnosticului de IMA-ST până la reperfuzia realizată prin angioplastie coronariană percutană (PTCA). Întârzierea în cadrul sistemului medical, pentru pacienţii care alertează SMU începe la momentul apelului telefonic, în timp ce primul contact medical este considerat momentul în care ambulanţa ajunge la pacient. O strategie de PTCA primară (PTCA de urgenţă cu balon, stent sau alt dispozitiv aprobat, efectuat pe artera responsabilă de infarct, fără

tratament fibrinolitic prealabil) este recomandată în defavoarea fibrinolizei, dar numai în cazul în care timpul până la reperfuzie este sub 90 de minute (maximum 120 de minute) (Figura 2)[4]. La sosirea la spitalul corespunzător, pacientul trebuie transportat direct în laboratorul de cateterism cardiac, fără a se mai întârzia în departamentul de urgenţă. Dacă după diagnosticul IMA-ST, PTCA primară nu

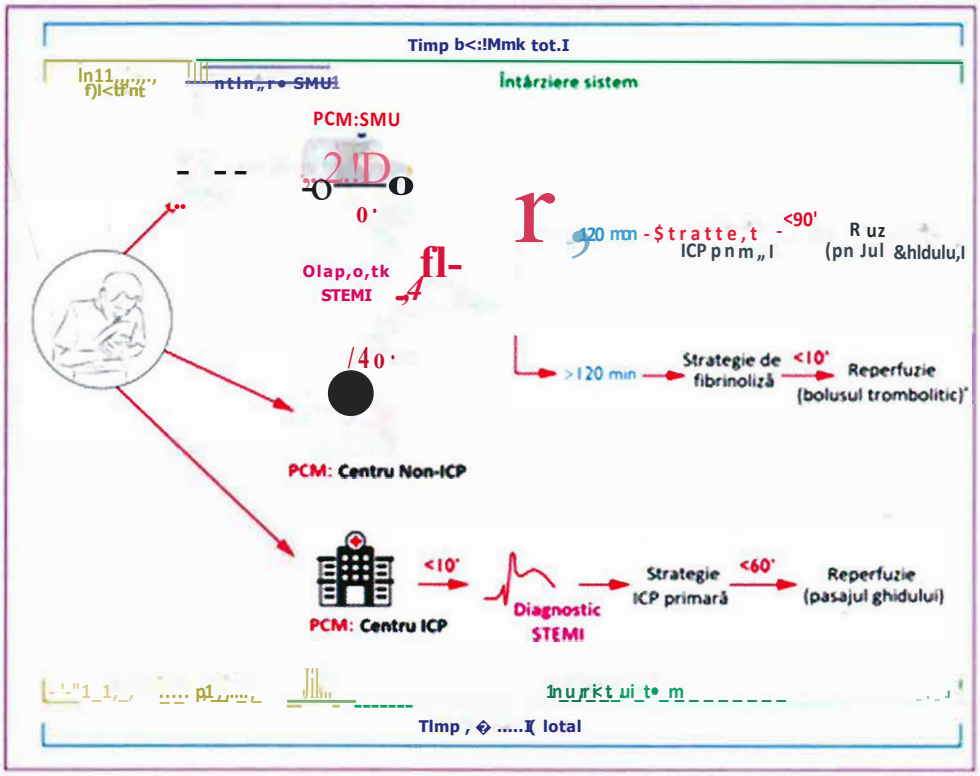


Figura 2. - Alegerea strategiei de reperfuzie în funcţie de modul de prezentare a pacientului cu angină pectorală (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie[4]). *PCM* - primul contact medical; *SMU* - sistem medical de urgenţă; *ICP* - intervenţie coronariană percutană; *STEMI* - infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
' înseamnă minute
[a] Pacienţii cu fibrinoliză ar trebui transferaţi la un centru capabil să efectueze ICP. imediat după administrarea completă a bolusului de fibrino litic.

poate fi realizată în mai puţin de 120 de minute, se va utiliza terapia fibrinolitică pentru toţi pacienţii aflaţi în primele 12 ore de la debutul simptomelor, în absenţa contraindicaţiilor. Dacă se optează pentru reperfuzia farmacologică, fibrinoliza trebuie realizată în maximum 10 minute de la stabilirea diagnosticului de IMA-ST4.

După fibrinoliză, se recomandă efectuarea cât mai precoce a coronarografiei (în primele 3-24 de ore), chiar şi dacă simptomele sunt complet dispărute iar supradenivelarea de segment ST este complet remisă[4]. O strategie de PTCA primară de rutină trebuie luată în considerare inclusiv la pacienţii care se prezintă mai târziu (12-48 ore) după debutul simptomelor dar continuă să prezinte acuze, deşi există date controversate privind utilitatea procedurii în acest caz. După trecerea a peste 48 de ore de la debutul simptomelor, la bolnavii asimptomatici nu mai este indicată PTCA de rutină a arterei obstruate[4]. Oxigenoterapia este recomandată doar la pacienţii cu saturaţie arterială sub 90%.

Intervenţia coronariană percutană şi terapia adjuvantă

Explorarea invazivă coronariană (şi eventual PTCA, dacă este necesar) trebuie efectuată cât mai rapid la cei cu IMA-ST, rata de recuperare a miocardului suferind fiind invers proporţională cu durata timpului scurs până la revascularizare[4]. În cazul echipelor de cardiologi intervenţionişti experimentaţi, se reco-

ruandă abordul radial pentru efectuarea coronarografiei. Revascularizarea poate fi realizată prin simpla angioplastie cu balon, însă pentru prevenirea reobstrucţiei se preferă introducerea în lumenul vascular a unor dispozitive numite *stenturi*. Acestea pot fi stenturi metalice simple sau pot să conţină o substanţă farmacologic activă (everolimus, sirolimus, paclitaxel etc.) care reduce semnificativ rata de restenoză intrastent (proliferare intimală care apare în săptămâni sau luni postprocedural). Stenturile farmacologic active de a doua generaţie sunt considerate a fi de primă intenţie în cazul PTCA primară[4]. La pacienţii cu afectare coronariană multivasculară, revascularizarea leziunilor neimplicate direct în producerea IMA-ST ar trebui efectuată în cadrul aceleiaşi internări. În unele situaţii este posibilă extragerea trombului intracoronarian prin trombaspiraţie, procedură care însă nu este recomandată de rutină.

Pacienţii trataţi prin PTCA trebuie să primească terapie antiplachetară dual ă (o combinaţie de aspirină şi inhibitor de P2Y 12)5, precum şi un anticoagulant parenteral (Tabelul 4, Tabelul 5)4. Terapia anticoagulantă postprocedurală de rutină nu este indicată după PTCA primară, cu excepţia existenţei unei indicaţii particulare (tromb rezidual intracoronarian, disecţie coronariană, fibrilaţie atrială, proteze valvulare mecanice etc.)2, 6.

Tratamentul fibrinolitic

Studiile publicate au demonstrat reducerea mortalităţii prin tromboliză în faza acută a IMA-ST. Câştigul maxim se obţine în cazul infarctelor anterioare şi în cazul unui tratament cât mai precoce (sub 3 ore de la debutul durerii)2. Pot fi utilizate mai multe tipuri de trombolitice: Alteplaze (tPA) 15 mg bolus i.v., apoi 50 mg în 30 min, apoi 35 mg următoarea oră; Reteplaze (rPA) 10U în bolus i.v., repetat după 30 minute (2 doze); Tenecteplaze (TNK-tPA) în funcţie de greutate, în doză unică, bolus i.v.; Streptokinaza 1.500.000 U într-o oră i.v. lent[4]. Streptokinaza nu poate fi utilizată în

TABELUL 4 **Dozele medicamentelor cu efect antiplachetar şi anticoagulant la pacienţii cu PTCA primară** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie4)

Medicaţia antiplachctară	
Aspirina	Doza de încărcare de 150-300 mg oral (gastrosolubilă) sau 75-250 mg i.v. dacă ingestia nu este posibilă, urmată de o doză de menţinere de 75-100 mg/zi (enterosolubilă)
Clopidogrel	Doza de încărcare orală de 600 mg, urmată de doză de menţinere de 75 mg/zi (150 mg prima săptămână, opţional)
Prasugrel	Doză de încărcare de 60 mg oral, urmată de o doză de menţinere de 10 mg/zi. La pacienţii cu o greutate corporală <60 kg, se recomandă o doză de menţinere de 5 mg/zi. Prasugrelul este contraindicat la pacienţii cu accident vascular în antecedente. Prasugrelul nu se recomandă de rutină la pacienţii ?:75 de ani, însă o doză de 5 mg/zi trebuie folosită dacă această medicaţie este totuşi necesară.
Ticagrelor	Doza de încărcare de 180 mg oral, urmată de o doză de menţinere de 90 mg administrată la 12 ore.
Abciximab	Bolus de 0.25 mg/kg i.v. şi apoi infuzie de 0.125 ug/kg/minut (max. 10 ug/min) pentru 12 ore
Eptifibatide	Bolus dublu de 180 ug/kg i.v. (la interval de 10 minute), urmat de o infuzie cu 2.0 ug/kg/min cu o durată de până la 18 ore.
Tirofiban	25 ug/kg în decurs de 3 minute, i.v., urmată de o infuzie de menţinere cu 0.15 ug/kg/min cu o durată de până la 18 ore
Medicaţia anticoagulantă	
HNF	70-100 UI/kg i.v., bolus, când nu se are în vedere administrarea unui inhibitor de GP IIb/IIIa şi, respectiv, 50-70 UI/kg în bolus, dacă se asociază un inhibitor de GP IIb/IIIa
Enoxaparina	0.5 mg/kg în bolus i.v.
Bivalirudin	0.75 mg/kg i.v. în bolus, urmat de infuzie i.v. de 1.75 mg/kg/oră, pentru un interval de timp de până la 4 ore după procedură

GP = glicoproteină; *i.v* = intravenos; *HNF* = heparină nefracţionată; *PTCA* = intervenţie coronariană percutanată; *UI* = unităţi internaţionale.

TABELUL 5. **Terapia antitrombotică peri- şi post-procedurală la pacienţii supuşi angioplastiei primare** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie[4])

Terapie antiplachetară
Se recomandă înainte sau cel târziu în momentul angioplastiei un inhibitor P2Y 12 puternic (prasugrel sau ticagrelor) sau, eventual, clopidogrel, dacă primele nu sunt disponibile sau sunt contraindicate; tratamentul se menţine minimum 12 luni, cu excepţia cazurilor în care este contraindicat sau în cazul unui risc major de sângerare.
Aspirina (orală sau i.v.) este recomandată cât mai repede posibil, la toţi pacienţii fără contraindicaţie.
Inhibitorii de GP IIb/IIIa administraţi intracoronarian sau/şi i.v. ar trebui luaţi în considerare ca terapie de salvare, dacă există dovezi de absenţă a fluxului în microcirculaţie sau de complicaţii trombotice.
Terapia anticoagulantă
Anticoagularea este recomandată tuturor pacienţilor, în asociere cu terapia antitrombocitară, în timpul angioplastiei percutane primare.
Se recomandă utilizarea de rutină a heparinei nefracţionate.
La pacienţii cu trombocitopenie indusă de heparină, este preferată administrarea bivalirudinei
Este posibilă utilizarea de rutină a enoxaparinei sau a bivalirudinei i.v. ca medicaţie anticoagulantă.
Fondaparinux nu este recomandat pentru PTCA primară.

GP = glicoproteină; *i.v* = intravenos; *PTCA* = intervenţie coronariană percutanată.

cazul unor tratamente anterioare cu streptokinază sau antistreptază. Această medicaţie are însă şi unele contraindicaţii absolute, care împiedică utilizarea ei (Tabelul 6). Tromboliticele cu timp de înjumătăţire scurt (rPA, tPA, TNK-tPA) necesită asociere cu heparină, încă de la începutul tratamentului, pentru a evita eventuala reocluzie a vasului repermeabilizat. Dozele de agenţi fibrinolitici şi medicaţia antitrombotică adjuvantă sunt prezentate în Tabelul 7[4], 5.

Evaluarea eficacităţii trombolizei se face prin mijloace clinice, biologice şi ECG şi, în cazuri speciale, prin metode imagistice sau prin coronarografie (demonstrarea patenţei vasului la 90 min de la începutul trombolizei)3. Sindromul de reperfuzie miocardică se caracterizează prin:

A. *Sindrom clinic*

1. regresia rapidă a durerii
2. majorarea tranzitorie a durerii
3. sindrom bradicardie-hipotensiune arterială (rar hipotensiune izolată)
4. disociaţie electromecanică

B. *Sindrom electrocardiografic*

1. tahiaritmii (ritm idioventricular accelerat, extrasistolie ventriculară polifocală, tahicardie ventriculară susţinută sau fibrilaţie ventriculară)
2. bradiaritmii şi tulburări de conducere (bradicardie sinusală, bloc sino-atrial, bloc atrioventricular sau rar blocuri intraventriculare)

TABELUL 6. **Contraindicaţiile terapiei fibrinolitice** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie[4])

Absolute
Hemoragie intracraniană în antecedente sau accident vascular de cauză necunoscută în orice moment
Accident vascular ischemic în ultimele 6 luni
Leziuni ale sistemului nervos central sau neoplasme sau malformaţii arteriovenoase
Traumă majoră recentă/chirurgie/leziuni craniene (în luna anterioară)
Sângerare gastrointestinală în ultima lună
Disfuncţii ale procesului de sângerare (excluzând menstruaţia)
Disecţia de aortă
Puncţii necompresibile în ultimele 24 de ore (ex. biopsie hepatică, puncţie lombară)
Relative
Atac vascular tranzitor în ultimele 6 luni
Terapie anticoagulantă orală
Sarcină sau în prima săptămână postpartum
Hipertensiune refractară (presiune arterială sistolică >180 mmHg şi/sau diastolică >110 mmHg)
Afecţiune hepatică avansată
Endocardită infecţioasă
Ulcer peptic activ
Resuscitare prelungită traumatică

TABELUL 7. **Dozele de agenţi fibrinolitici şi medicaţia antitrombotică adjuvantă** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie[4])

Dozele pentru medicaţia fibrinolitică	
Streptokinaza	1.5 milioane de unităţi, în decurs de 30-60 minute
Alteplaza (tPA)	15 mg bolus i.v., 0.75 mg/kg în decurs de 30 min (până la 50 mg), apoi 0.5 mg/kg i.v. în decurs de 60 min (până la 35 mg)
Reteplaza (rPA)	1O unităţi + 10 unităţi bolus i.v. administrate la interval de 30 minute
Tenecteplaza	Bolus unic i.v. dependent de greutatea pacientului: 30 mg (6000 Ul) pentru greutate <60 kg 35 mg (7000 Ul) pentru greutate între 60-70 kg 40 mg (8000 Ul) pentru greutate între 70-80 kg 45 mg (9000 Ul) pentru greutate între 80-90 kg 50 mg (10000 Ul) pentru greutate >90 kg Este recomandată reducerea dozei la jumătate pentru pacienţii cu vârsta de peste 75 de ani
Dozele pentru medicaţia antiplachetară	
Aspirină	Doza de iniţiere de 150-300 mg oral (sau 75-250 mg i.v. dacă ingestia orală nu este posibilă), urmată de o doză de menţinere de 75-100 mg/zi
Clopidogrel	Doza de încărcare 300 mg oral, urmată de o doză de menţinere de 75 mg/zi; La pacienţii >75 ani, doza de încărcare este de 75 mg, urmată de o doză de menţinere de 75 mg/zi
Dozele pentru medicaţia anticoagulantă	
Enoxaparina	*La pacienţii < 75 de ani:* 30 mg i.v. bolus, urmat 15 mim mai târziu de I mg/kg s.c. la fiecare 12 ore până la revascularizare sau externare, pentru un maxim de 8 zile. Primele 2 doze s.c. nu trebuie să depăşească 100 mg/injecţie. *La pacienţii > 75 de ani:* Nu se dă bolus i.v., se începe cu o primă doză s.c. de 0.75 mg/kg, cu un maxim de 75 mg/injecţie pentru primele două injecţii s.c. *La pacienţii cu RFGe <30 ml/mini]. 73 m2*, indiferent de vârstă, dozele s.c. sunt administrate o dată la 24 ore
HNF	60 UI/kg în bolus, cu un maxim de 4000 UI, urmat de o infuzie i.v. de 12 Ul/kg, cu un maxim de IOOO Ul/oră de 24-48 de ore. Valoarea ţintă a aPTT: 50-70s sau de 1.5-2.0 ori mai mare decât valoarea control, monitorizată la 3, 6, 12, 24 ore
Fondaparinux (doar cu streptokinază)	2.5 mg bolus i.v., urmat de o doză s.c. de 2.5 mg o dată pe zi, până la 8 zile sau la externare

APTT = timpul parţial de tromboplastină activată; *HNF* = heparina nefracţionată; *RFGe* = rata estimată de filtrare glomerulară; *i.v.* = intravenos; *Ul* = unităţi internaţionale; *rPA* = activator recombinant de plasminogen

3. tulburări de repolarizare (regresia rapidă a supradenivelării ST, majorarea tranzitorie a supradenivelării ST, rar negativarea undei T)

4. regresia unor aritmii de natură ischemică (dispariţia unei fibrilaţii atriale recurente, a bradicardiei sinusale sau blocului atrio-ventricular)

C. *Sindrom biologic*

1. creştere imediată a CK, CKMB sau/şi mioglobinei

2. vârf precoce al concentraţiei enzimelor de citoliză miocardică.

Pacienţii internaţi tardiv nu mai beneficiază de terapie fibrinolitică sau de PTCA de

rutină, tratamentul indicat fiind unul medicamentos conservator (Tabelul 8)4, 5.

TABELUL 8. **Dozele de antiplachetare şi terapii anticoagulante la pacienţii care nu beneficiază de terapie de reperfuzie** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie4)

Medicaţia antiplachetară	
Aspirina	Doza de încărcare de 150-300 mg oral, urmată de o doză de întreţinere de 75-100 mg/zi
Clopidogrel	Doza de încărcare de 300 mg oral, urmată de o doză de întreţinere de 75 mg/zi oral
Medicaţie anticoagulantă parenterală	
HNF	Aceleaşi doze ca şi la terapia fibrinolitică (vezi Tabelul 7)
Enoxaparin	Aceleaşi doze ca şi la terapia fibrinolitică (vezi Tabelul 7)
Fondaparinux	Aceleaşi doze ca şi la terapia fibrinolitică (vezi Tabelul 7)

b.i.d. = de două ori pe zi; *GP* = glicoproteină; *HNF* = heparina nefracţionată; *i.v.* = intravenos; *UI* = unităţi internaţionale; *PTCA* = intervenţie coronariană percutanată.

Intervenţie de bypas aorto-coronarian

Intervenţia de by-pass aorto-coronarian cu grefă arterială şi/sau venoasă trebuie considerată la pacienţii cu artera coronară responsabilă de zona de infarct permeabilă distal dar cu anatomie nepotrivită pentru PTCA şi existenţa unei zone întinse de miocard afectat sau cu şoc cardiogenic[4]. Diverse scoruri de evaluare a modalităţii reperfuziei (PTCA versus by-pas), precum SYNTAX sau EuroSCORE pot fi utilizate pentru aprecierea oportunităţii metodei de reperfuzie. La pacienţii care prezintă complicaţii mecanice determinate de IMA şi care necesită revascularizare coronariană, se recomandă efectuarea by-pass-ului la momentul intervenţiei. Pacienţii cu deteriorare hemodinamică sau care sunt la risc crescut pentru evenimente ischemice recurente, ar trebui operaţi cât mai repede posibil, fără a aştepta recuperarea completă a funcţiei trombocitare după întreruperea terapiei antiplachetare[6]. Pentru ceilalţi pacienţi, o perioadă de aşteptare de 3-7 zile poate reprezenta cel mai bun compromis. Prima administrare de aspirină post-by-pas aorto-coronarian se recomandă a fi la 6-24 ore după intervenţie, în absenţa evenimentelor hemoragice active[2, 4]. Multe servicii medicale efectuează intervenţia chirurgicală fără întreruperea aspirinei.

Terapia antitrombotică

Are rolul de a preveni formarea unui nou tromb posttrombliză, precum şi de a bloca evoluţia celui existent în celelalte situaţii. Poate fi efectuată cu heparină fracţionată sau nefracţionată, iar în unele situaţii cu antitrombotice (anticoagulante) directe[5].

Terapia antiagregantă plachetară

Pacienţii cu IMA-ST necesită administrarea dublei terapii antiplachetare pentru minim un an[4-6]. Mult timp a fost recomandată asocierea de aspirină şi clopidogrel, însă la ora actuală locul clopidogrelului a fost luat de către ticagrelor şi prasugrel, medicamente care au o acţiune neinfluenţată de metabolismul hepatic, cu efect superior şi predictibil. O proporţie importantă din pacienţi prezintă rezistenţă la clopidogrel, motiv pentru care acesta este recomandat doar în caz de intoleranţă la prasugrel sau ticagrelor. În cazuri selecţionate, cu evidenţierea unei mase trombotice mari, poate fi utilizată o a treia clasă de antiagregante plachetare, inhibitorii de receptori ai glicoproteinei IIb/IIIa (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide), care se administrează în bolus i.v. sau intracoronarian, urmat de perfuzie i.v. continuă ca terapie adjuvantă a PTCA[4].

Nitraţii

Nitraţii administraţi iniţial sublingual, ulterior intravenos, sunt extrem de utili în IMA-ST, pentru combaterea spasmului coronarian şi obţinerea vasodilataţiei arterelor coronare. Nitroglicerina i.v. se administrează în doze de 5-20 µg/min, până la 500 µg/min în perfuzie continuă, oferind avantajul unui control mai consistent

al crizelor anginoase. Se va monitoriza tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă.

Medicaţia betablocată

Administrarea de betablocante i.v. se ia în considerare în faza acută a IMA-ST, la pacienţii propuşi pentru PTCA primară, fără contraindicatii fără semne de insuficientă cardiacă şi cu v l ri ale tensiunii arterial sistolice >120 mmHg. Cel mai utilizat este metoprololul intravenos, în doză de 5 mg4. Acesta are multiple efecte benefice, cele mai importante fiind efectul antiischemic prin reducerea consumului de oxigen şi cel antiaritmic. Poate fi administrat în combinaţie cu nitraţii sau cu blocanţii canalelor de calciu. La cei care au contraindicaţie pentru betablocante (astm bronşic, arteriopatii periferice severe, bloc atrio-ventricular), pot fi utilizaţi antagoniştii canalelor de calciu.

Medicaţia hipolipemiantă

Este iniţiată încă din prima zi a IMA-ST, obiectivul tratamentului fiind reducerea LDL colesterolului sub 70 mg/dL sau măcar cu 50% faţă de valoarea iniţială3,[4]. Statinele produc stabilizarea plăcilor de aterom, dozele intensive (atorvastatină 80 mg/zi per os) având efecte superioare în ceea ce priveşte mortalitatea şi reapariţia evenimentelor cardiovasculare comparativ cu dozele reduse (atorvastatină 10-20 mg/zi)4.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

IECA reprezintă o clasă de medicamente utilă încă din prima zi de tratament al IMA-ST (zofenoprilul reduce mortalitatea în STEMI, dozele iniţiale fiind de 7.5 mg la 12 ore per os şi pot ajunge la 30 mg în două prize zilnice), ele crescând supravieţuirea şi ameliorând remodelarea ventriculară la pacienţii cu disfuncţie de VS[2].

În cazul apariţiei complicaţiilor (aritmice, mecanice, disfuncţia de pompă), pacienţii vor necesita tratament suplimentar.

Este indicat ca în toate spitalele care asigură îngrijirea pacienţilor IMA-ST să existe un compartiment separat de îngrijire a bolnavilor coronarieni acuţi, echipat pentru tratamentul de urgenţă al complicaţiilor posibile. Se recomandă ca toţi pacienţii cu IMA-ST să fie monitorizaţi ECG pentru minim 24 de ore, chiar şi bolnavii cu terapie de reperfuzie reuşită şi cu o evoluţie clinică necomplicată[4]. Ulterior, pot fi transferaţi într-o unitate de monitorizare inferioară pentru alte 24-48 de ore. Externarea precoce (între 48-72 ore) poate fi luată în considerare în cazul pacienţilor cu risc redus dacă reabilitarea precoce şi urmărirea adecvată sunt deja organizate[4].

Înainte de externare se va realiza o evaluare a riscului pentru identificarea bolnavilor cu risc crescut de reinfarctizare şi deces. Cei mai importanţi parametri în aprecierea riscului îi reprezintă mărimea zonei de necroză şi funcţia ventriculului stâng, în mod uzual prin ecocardiografie. Întrucât siderarea (implicată în persistenţa tulburărilor de cinetică şi în disfuncţia ventriculară) se recuperează în aproximativ 2-3 săptămâni, iar în caz de ischemie persistentă se poate transforma în hibernare, trebuie avută în vedere şi evaluarea necesităţii revascularizării ulterioare[2,3]. Pentru identificarea miocardului viabil, poate fi utilizată ecocardiografia, scintigrafia miocardică sau rezonanţa magnetică nucleară. Dacă problema principală o reprezintă riscul aritmic, va fi necesară efectuarea studiului electrofiziologic[2].

Tratamentul la externare

Tratamentul igieno-dietetic

Modificarea stilului de viaţă constă în renuntarea la fumat, controlul strict al valorilor tensio,nale, controlul greutăţii, sfaturi de nutriţie, încurajarea efortului fizic. Ar trebui identificati toti fumătorii, care să fie consiliaţi pentru a' se' lăsa de fumat, oferindu-le psihoterapie, terapie de substituţie cu nicotină, vareniclină, singure sau în combinaţie[4]. Este recomandată includerea pacienţilor într-un program de reabilitare cardiacă.

Tratamentul medicamentos

Trebuie să includă următoarele clase de medicamente (Tabelul 9, Tabelul 1O):

TABELUL 9. **Strategia antitrombotică pe termen lung în IMA-ST** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie[4])

Este indicat tratamentul antiagregant plachetar cu doze mici de aspirină (75-100 mg).
Dubla antiagregare plachetară, constând în aspirină şi prasugrel sau ticagrelor (sau clopidogrel acolo unde prasugrelul sau ticagrelorul sunt contraindicate sau nu sunt disponibile), este recomandată timp de 12 luni, dacă nu există contraindicaţii (risc excesiv de sângerare). Se recomandă utilizarea scorurilor PRECISE DAPT şi DAPT pentru stabilirea perioadelor optime de tratament.
Un IPP este recomandat tuturor pacienţilor cu risc înalt de sângerare, aflaţi în tratament cu DAP.
Acolo unde tratamentul anticoagulant este indicat, un anticoagulant oral trebuie asociat tratamentului antiplachetar.
Tratamentul cu inhibitori de P2Y12 poate fi întrerupt după 6 luni la pacienţii cu risc crescut de complicaţii hemoragice majore.
Pacientii cu IMA-ST la care s-a efectuat angioplastie' cu implantare de stent, care au indicaţie de tratament anticoagulant oral, sunt candidaţi pentru triplă terapie pe o perioadă de 1-6 luni (în funcţie de raportul dintre risc de sângerare versus risc ischemic).
Tratamentul DAP trebuie prescris pentru 12 luni şi la pacienţii care nu au fost trataţi intervenţional, dacă nu există contraindicaţii (risc excesiv de sângerare).
Pacientii la care se vizualizează tromb intracavitar trebuie' trataţi cu anticoagulant oral până la 6 luni, durată care va fi ghidată de imagistica în dinamică.
Tratamentul dublu antiagregant cu aspirină şi ticagrelor în doze de 60 mg *x* 2/zi, dincolo de primele 12 luni, până la 3 ani, poate fi propus pacienţilor care au tolerat bine DAP şi care au risc scăzut de sângerare, dar risc ischemic crescut.
Pacienţii care primesc clopidogrel şi aspirină, care au risc scăzut de sângerare, ar putea fi trataţi cu rivaroxaban în doze de 2.5 mg *x* 2/zi.
Nu se recomandă utilizarea de ticagrelor sau prasugrel în asociere cu aspirina şi anticoagulant oral, ca o componentă a triplei terapii.

DAP = dubla antiagregare plachetară; *IMA-ST* = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST; *IPP* = inhibitor de pompă de protoni.

TABELUL 10. **Tratamentul medicamentos pe termen lung la pacienţii cu IMA-ST** (reprodus după Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie[4])

Tratamentul oral cu beta-blocante este recomandat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi/sau FEVS S 40%, dacă nu există contraindicaţii.
Tratamentul oral cu beta-blocante ar trebui considerat pe termen lung la toţi pacienţii cu IMA-ST care nu prezintă contraindicaţii.
Beta-blocantele sunt contraindicate la pacienţii hipotensivi, cu insuficienţă cardiacă, bloc AV sau bradicardie severă.
Tratamentul cu statine în doză mare* este indicat pe termen lung.
Ţinta terapeutică este o valoare a LDL-colesterolului de sub 70 mg/dl sau reducerea cu cel puţin 50% a concentraţiei iniţiale pentru LDL - colesterol între 70 şi 135 mg/dl.
La pacienţii la care nu se obţine o valoare a LDL-Col <70 mg/dl sub tratament intensiv cu statină şi care continuă să prezinte risc crescut, ar putea fi trataţi şi cu alte clase de hipolipemiante, în speţă ezetimib.
IECA sunt recomandaţi la toţi pacienţii cu IMA-ST care asociază insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă, diabet zaharat sau infarct localizat anterior. Iniţierea acestora ar trebui să se facă în primele 24 de ore.
O alternativă la IECA la pacienţii cu IMA-ST şi FEVS scăzută sau insuficienţă cardiacă, în special cei intoleranţi la IECA, sunt blocanţii de receptor de angiotensină II, preferabil valsartanul.
IECA ar trebui consideraţi la toţi pacienţii cu IMA-ST care nu prezintă contraindicaţii.
Diureticele economisitoare de potasiu sunt recomandate la pacienţii cu FEVS ::S40% şi insuficienţă cardiacă sau diabet zaharat, care primesc deja IECA şi betablocant, cu condiţia să nu prezinte disfuncţie renală sau hiperkalemie.

AV = atrioventricular; *FEVS* = fracţie de ejecţie ventriculară stângă; *IECA* = inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei; *IMA-ST* = infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST; *LDL-Col* = LDL colesterol; *TAs* = tensiune arterială sistolică.

*statină în doză mare, definită ca atorvastatină în doze de 40-80 mg sau rosuvastatină în doze de 20-40 mg

- Antiagregantele plachetare (dubla antiagregare plachetară): reduc mortalitatea (10-15%) şi reinfarctarea (20-30%);

- Beta-blocantele: reduc mortalitatea pe termen lung şi recidivele de infarct;

- Inhibitori de HMG-Coenzima A (statinele): scad mortalitatea cardiovasculară şi generală;

- JECA: Previn remodelarea ventriculară la bolnavii cu IMA şi disfuncţie VS;

- În caz de insuficienţă cardiacă, se asociază spironolactona/eplerenona şi furosemid per os;

- Nitraţii pot fi continuaţi în caz de persistenţă a anginei sau în caz de insuficienţă cardiacă congestivă.

O problemă importantă de tratament care împiedică atingerea ţintelor optime şi care se asociază cu o evoluţie negativă o reprezintă aderenţa scăzută la tratament. Urmărirea precară, imediat după externare, favorizează reducerea aderenţei pe termen scurt şi lung4. Pacienţii trebuie incluşi într-un program de reabilitatre cardiacă, astfel încât rezultatele obţinute să fie cele maxime.

COMPLICAŢII

Complicaţiile care pot surveni pot fi precoce şi tardive:

- Tulburări de ritm cardiac: ventriculare, atriale.

- Tulburări de conducere ale inimii: atrioventriculare, intraventriculare.

- Disfuncţia de pompă: insuficienţa VS; edem pulmonar acut; sindrom de debit mic; şoc cardiogen.

- Complicaţiile mecanice: ruptura de perete liber; ruptura de sept interventricular; ruptura/ disfuncţia de aparat mitral/tricuspidian; anevrism ventricular.

Ruptura de perete liber ventricular are o incidenţă de 0.9-6% dintre cazuri, ceea ce o face responsabilă de până la 10% din cauzele de deces intraspitalicesc în IMA[2]. Ruptura acută se traduce clinic prin colaps cardiovascular şi stop cardiac prin disociaţie electromecanică. Deşi în cele mai multe cazuri este fatală, există un număr relativ redus de bolnavi care dezvoltă o formă subacută, cu apariţia unui tromb sau aderenţe pericardice care încetinesc acumularea de sânge în pericard şi permit intervenţia chirurgicală de urgenţă, singura care permite supravieţuirea pacientului3. La aceşti pacienţi se constată reapariţia durerii toracice şi a supradenivelării de segment ST, iar ecocardiografic se evidenţiază lichid pericardic în cantităţi variabile, mergând până la tamponadă.

Ruptura de sept interventricular are o incidenţă de aproximativ 2% dacă nu se administrează terapie de reperfuzie, numărul scăzând drastic în cazul unui tratament adecvat[2]. Bolnavul prezintă o deteriorare hemodinamică bruscă, cu apariţia unui suflu holosistolic şi chiar a şocului cardiogen, iar ecocardiografic se evidenţiază comunicarea interventriculară şi se apreciază severitatea defectului. Rezolvarea definitivă este realizată prin intervenţie chirurgicală, deşi în situaţii particulare este posibilă şi închiderea percutană a defectului.

Ruptura de muşchi papilar poate fi totală sau parţială şi reprezintă o posibilă cauză a insuficienţei mitrale acute postinfarct. Muşchiul papilar posteromedial este mai frecvent afectat, ruptura sa complicând IMA inferior[3]. Clinic, pacientul dezvoltă un tablou de insuficienţă ventriculară stângă, mergând până la edem pulmonar şi şoc cardiogen (în funcţie de localizarea rupturii, înspre baza sau vârful muşchiului papilar). Diagnosticul de certitudine este unul ecocardiografic, cel mai adesea impunându-se intervenţia chirurgicală de urgenţă.

- Complicaţii tromboembolice: sistemice, pulmonare.

- Ischemia postinfarct: angina precoce şi tardivă; ischemia silenţioasă, spontană şi provocată; reinfarctizarea (în primele 28 de zile) şi recidiva de infarct (după 28 de zile).

- Pericardita postinfarct (precoce, tardivă).

ANGINA VARIANTĂ PRINZMETAL (ANGINA VASOSPASTICĂ)

Definiţie

Angina variantă sau Prinzmetal reprezintă o formă particulară de sindrom coronarian acut, datorată spasmului coronarian localizat care poate induce apariţia unei supradenivelări tranzitorii de segment ST. În funcţie de severitatea spasmului coronarian, angina pectorală se poate asocia cu subdenivelare de segment ST, în cazul unei forme subocluzive sau cu supradenivelare de segment ST, atunci când spasmul este ocluziv[2].

Mecanism de producere

Mecanismul de producere al acestei forme de angină pectorală instabilă nu este pe deplin elucidat, cel mai probabil existând o interacţiune între disfuncţia endotelială (deficit în sinteza oxidului nitric) şi un răspuns exagerat al musculaturii netede din peretele coronarian la substanţe vasoconstrictoare (tromboxan A2, endotelina, serotonina, catecolamine, vasopresina). În zona în care se produce spasmul, poate fi identificată adeseori o leziune aterosclerotică, însă există numeroase cazuri cu artere epicardice coronariene aparent indemne angiografic[2, 3].

Tabloul clinic

Angina Prinzmetal apare, de regulă, în repaus, adeseori în cea de-a doua parte a nopţii, frecvent la tineri şi mai frecvent la fumători[2]. Ceilalţi factori de risc sunt mai rar întâlniţi. Durata crizei anginoase este de cel mult 30 de minute, simptomele oprindu-se rapid după administrare de nitroglicerină şi putând fi asociate cu sincopă (datorată aritmiilor ventriculare maligne, blocului atrioventricular total sau chiar asistoliei)[2, 3]. Uneori, bolnavii prezintă şi alte fenomene vasospastice, de tipul migrenei sau a sindromului Raynaud.

Examenul clinic în afara crizei este cel mai adesea normal.

Electrocardiograma de suprafaţă

ECG în timpul crizei anginoase poate evidenţia supra- sau subdenivelare de segment ST în cel puţin două derivaţii care explorează acelaşi teritoriu miocardic, modificări care se remit după trecerea crizei (spontan sau după nitroglicerină)3. În unele situaţii, pot fi surprinse modificări identice cu cele din faza supraacută a IMA-ST, alteori pot fi surprinse aritmii ventriculare sau blocuri atrioventriculare cu grad variat. Apariţia concomitentă a supradenivelării ST, atât în teritoriul anterior, cât şi inferior (datorită spasmului pe mai multe artere coronare), dispersia intervalului QT, undele R gigante sau alternanţa de segment ST reprezintă un predictor pentru moarte subită[2].

Monitorizarea Holter ECG este extrem de utilă pentru stabilirea diagnosticului, prin identificarea modificărilor electrice care apar în cursul nopţii.

Testul de efort

Această investigaţie paraclinică are o valoare limitată, pacienţii putând dezvolta supra-, subdenivelare de segment ST sau lipsa oricărei modificări[3].

Coronarografia

Efectuarea coronarografiei (invazivă sau neinvazivă) este obligatorie la bolnavii cu suspiciune de angină Prinzmetal, ea evidenţiind, în majoritatea cazurilor, prezenţa unor stenoze arteriale la nivelul arterelor coronare epicardice. Cel mai adesea, gradul stenozei nu depăşeşte 50%, însă localizarea plăcii de aterom este excentrică, lucru dovedit prin utilizarea unor tehnici imagistice complementare (ecografie intracoronariană sau tomografie în coerenţă optică). Spasmul coronarian poate fi evidenţiat spontan sau poate fi provocat şi el dispare imediat după administrarea de nitroglicerină intracoronarian[3].

Teste de provocare

Testele de provocare se efectuează doar la cei fără leziuni coronariene semnificative, adeseori chiar în timpul coronarografiei şi în condiţii de monitorizare strictă a tensiunii arteriale şi ECG. Cel mai sensibil şi mai specific test îl reprezintă testul la ergonovină, care stimulează atât receptorii alfa, cât şi pe cei serotoninergici, inducând spasmul coronarian şi modificările electrice caracteristice[2]. Alte teste de provocare utilizate în practică sunt: testul cu acetilcolină, hiperventilaţia, testul presor la rece, testul cu serotonină sau dopamină3.

Tratament

Tratamentul anginei Prinzmetal include renunţarea la fumat şi administrarea medicaţiei coronarodilatatoare: nitraţii sunt utili în oprirea crizei angionoase, însă sunt mai puţin eficienţi în prevenirea recurenţelor, în timp ce medicaţia de elecţie pentru prevenirea recidivelor este reprezentată de blocantele canalelor de calciu, indiferent de tip sau generaţie, atât la cei cu artere coronare normale, cât şi la cei cu leziuni aterosclerotice[2]. Durata tratamentului se poate întinde pe întreg timpul vieţii. Beta-blocantele sunt contraindicate întrucât pot induce vasoconstricţie prin blocarea receptorilor beta2 şi prin defrenarea receptorilor alfa2. Uneori, ele sunt însă utile în combinaţie cu blocantele canalelor de calciu[2]. PTCA sau revascularizarea prin by-pass aorto-coronarian sunt utilizate la cei cu stenoze semnificative, însă spasmul poate surveni în alte regiuni coronariene[3].

Evoluţie şi prognostic

Pacienţii cu angină Prinzmetal prezintă un risc ridicat de moarte subită. Prognosticul s-a ameliorat odată cu utilizarea blocantelor de calciu, supravieţuirea fiind mai bună la cei fără leziuni coronariene semnificative (95% la cinci ani la cei cu leziuni monovasculare comparativ cu 80% la cei multivasculari)[2].

BIBLIOGRAFIE

I. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coli Cardio! 2018; pii: S0735-1097(18)36941-9.
2. Carmen Ginghină. Mic tratat de cardiologie. 2017, Editura Academiei Române: 291-379.
3. Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume, 10th Edition. 2014, Ed. Saunders.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2): 119-177.
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213-260.
6. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35(37):2541-619.

CAPITOLUL

22

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI)

Diagnosticul NSTE-ACS 450
Anamneza 450
Examenul clinic 450
Explorările paraclinice 451
Evaluarea riscului ischemic şi hemoragic 454
Diagnosticul diferenţial 457
Tratamentul NSTEMI 457
Tratamentul farmacologic al ischemiei 457
Medicaţia antiplachetară 458
Medicaţia anticoagulantă 460
Revascularizarea miocardică 461
Bibliografia 463

Sindromul coronarian acut care se asociază cu indicii de necroză miocardică, fără supradenivelarea semnificativă persistentă a segmentului ST, defineşte infarctul miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI).

Clinic, NSTEMI se încadrează în spectrul larg al sindroamelor coronariene acute (SCA) produse de ischemia miocardică, care se poate manifesta asimptomatic, cu angor în plină evoluţie, cu instabilitate electrică şi/sau hemodinamică, ori cu oprire cardiacă. În timp ce ischemia miocardică fără necroză defineşte angina pectorală instabilă, prezenţa necrozei miocardice defineşte infarctul miocardic NSTEMI [1,2]. Termenul de sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (NSTE-ACS) va cuprinde NSTEMJ şi angina pectorală instabilă.

Pacienţii se pot prezenta cu indicii de ischemie miocardică aflată în plină evoluţie, manifestată prin durere coronariană recurentă ori persistentă, subdenivelare marcată a segmentului ST înregistrată pe electrocardiograma în 12 derivaţii, insuficienţă cardiacă ori instabilitate electrică. În astfel de cazuri, mărimea miocardului ameninţat şi riscul aritmiilor ventriculare maligne necesită angiografie coronariană imediată şi, dacă e cazul, revascularizare [1,2].

În cadrul definiţiei universale a infarctului miocardic acut, substratul infarctului miocardic este încadrat în cinci tipuri3.

În tipul I de infarct miocardic, pe placa aterosclerotică ulcerată, ruptă, fisurată, erodată ori disecată, se formează un tromb, din care se desprind sau nu emboli, având drept rezultat reducerea fluxului coronarian şi necroza miocardică. Ateroscleroza coronariană de fond poate fi severă, dar poate fi şi neobstructivă.

În tipul 2 de infarct miocardic, ischemia miocardică nu este produsă de instabilitatea plăcii aterosclerotice. Între cauzele necrozei se pot găsi spasmul coronarian, disfuncţia endotelială, tahiaritmiile ori bradiaritmiile, hipotensiunea ori hipertensiunea arterială severă, ane-

miile, insuficienţa respiratorie, precum şi agresiuni miocardice ale unor medicamente ori toxine, ori agresiuni miocardice produse în cazul unor intervenţii chirurgicale noncardiace mari, efectuate la pacienţi aflaţi în stări critice.

La aceste două tipuri, se adaugă tipul 3 (care duce la moarte, fără ca biomarkerii de necroză să poată fi disponibili), tipul 4 (secundar intervenţiei coronariene percutane) şi tipul 5 (secundar bypas-ului aortocoronarian).

În NSTE-ACS, în cazul existenţei aterosclerozei coronariene, se pot constata plăci aterosclerotice cu dimensiuni, extinderi şi vârste diferite, indicii de instabilitate a plăcii aterosclerotice şi prezenţa trombului, care mai frecvent nu este total obstructiv (Figura 1). Procesul poate interesa un număr variabil de artere coronare, irigând mase de miocard cu dimensiuni diferite şi eventual regiuni miocardice sensibile.

DIAGNOSTICUL NSTE-ACS

ANAMNEZA

Modul cel mai frecvent de manifestare clinică a NSTE-ACS este prin durere coronariană.

Angina pectorală din NSTE-ACS poate îmbrăca formele:

- de repaus, prelungită (cu durata de peste 20 de minute),
- de novo,
- destabilizare a unei angine pectorale de efort anterior stabile (crescendo angina), ori
- post-infarct miocardic.

La angina pectorală se pot adăuga transpiraţii, greaţă, durere abdominală, dispnee, sincopă.

Forme atipice de SCA pot evolua cu dureri epigastrice, simptome dispeptice, on dispnee, fără durere toracică. Acestea se pot întâlni mai ales la vârstnici, diabetici, renali cronici ori suferind de demenţă.

Se pot adăuga *indicii de instabilitate* hemodinamică şi electrică.

Probabilitatea SCA, în contextul unei simptomatologii sugestive, creşte la bolnavii vârstnici, de gen masculin, diabetici, dislipidemici, hipertensivi, cu insuficienţă renală, cu istoric familial de cardiopatie ischemică, sau cu istoric propriu de cardiopatie ischemică, cu ateroscleroză carotidiană sau periferică. Între *factorii precipitanţi/agravanţi* ai ischemiei coronariene se includ anemia, infecţiile, inflamaţiile, boli metabolice ori endocrine (mai ales tiroidiene). La un anumit bolnav, particularităţile NSTE-ACS pot fi modulate de prezenţa unor astfel de factori [1].

EXAMENUL CLINIC

Examenul fizic poate să nu ofere date semnificative pentru diagnosticul pozitiv al NSTE-ACS.

Examenul fizic poate fi negativ.

Sufluri sistolice pot indica regurgitarea mitrală ischemică, complicaţii mecanice (ruptură de pilier ori de sept interventricular) sau existenţa unei stenoze aortice.

Se pot constata indicii de insuficienţă cardiacă sau de instabilitate hemodinamică ori electrică.

În cadrul unui diagnostic diferenţial, al complicaţiilor şi asociaţiior morbide, se pot lua în considerare indicii ale unor patologii noncoronariene (embolie pulmonară, sindroame aortice acute, pericardită), toracice noncardiovasculare (pneumotorace, pneumonie, afecţiuni musculoscheletale cu expresie toracică), digestive (esofagite de reflux, ulcer peptic, pancreatite, colecistite, ischemie mezenterică) etc. În acest sens, între multele semne ce pot fi constatate se includ dureri toracice la presiune, frecătura pericardică, frecătura pleurală, suflul diastolic aortic, neregularităţi de puls, diferenţe de puls între membre, turgescenţă jugulară, indicii de condensaţie pulmonară, semne abdominale (dureri la presiune, distensie, apărare musculară), paloare, transpiraţii etc [1].

EXPLORĂRI PARACLINICE

Electrocardiograma

Electrocardiograma de repaus este prima tehnică de diagnostic la pacienţii suspectaţi de SCA.

Se recomandă ca electrocardiograma:

- să fie efectuată în primele 10 minute de la sosirea în camera de urgenţă sau la primul contact cu echipajul medical de urgenţă, în asistenţa extraspitalicească, şi
- să fie interpretată imediat, de către un medic calificat.

Se utilizează cele 12 derivaţii electrocardiografice standard.

În caz că se suspectează ocluzie de arteră coronară circumflexă stângă, se adaugă derivaţiile extreme V7-9, iar dacă se suspectează infarctul ventriculului drept, se adaugă derivaţiile V3R şi V4R.

Este utilă compararea electrocardiogramei înregistrate de urgenţă cu eventuale trasee electrocardiografice preexistente.

Se înregistrează repetate trasee electrocardiografice, îndeosebi în caz de incertitudine diagnostică sau de recurenţă a simptomelor.

În NSTE-ACS, electrocardiograma poate înregistra:

- subdenivelări de segment ST;
- supradenivelări trecătoare (!) de segment ST;
- negativări ori aplatizări ale undelor T;
- pseudonormalizări ale unor unde T anterior negative[1,2].

Modificările de segment ST sunt semnificative la 0,5 mm. Subdenivelările de ST, îndeosebi cele orizontale sau descendente, sugerează puternic NSTE-ACS. Negativarea marcată şi simetrică a undelor T în derivaţiile precordiale sugerează ischemia acută, secundară unei stenoze semnificative de coronară descendentă anterioară[2].

La aproximativ o treime dintre pacienţi, electrocardiograma poate fi normală[1].

Supradenivelarea persistentă a segmentului ST plasează bolnavul în alt algoritm, cel de diagnostic al STEMJ.

Electrocardiograma nu are valoare pentru diagnosticul NSTE-ACS la pacienţii cu bloc de ramură ori cu ritm de pacemaker.

Este necesar diagnosticul diferenţial al modificărilor ST-T din sindroamele coronariene acute cu cele întâlnite într-o serie de alte stări patologice (pericardită, miocardită, anevrism ventricular, hipertrofie ventriculară stângă, hiperkaliemie, angină Prinzmetal, repolarizare precoce, cardiomiopatie Takotsubo, sindrom WPW, accident vascular cerebral)[2].

Biomarkerii

Biomarkerii aduc date definitorii pentru diagnosticul NSTEMI, contribuie la decizia terapeutică şi oferă indicii de prognostic.

Este obligatorie dozarea unui biomarker de leziune cardiomiocitară, preferabil o troponină cardiospecifică (cTn).

Troponinele cardiace sunt indicatori mai sensibili şi mai specifici de leziune miocardică decât creatinkinaza, MB-creatinkinaza şi mioglobina. Dacă testarea troponinelor este disponibilă, acestea din urmă nu sunt considerate utile pentru diagnostic.

cTnl şi *cTnT* identifică necroza miocardică cu mare sensibilitate. Testele mai evoluate, care au sensibilitate înaltă (hs-cTn), cresc valoarea diagnostică şi prognostică. Ele sunt atât de sensibile încât pot identifica troponina cardiacă inclusiv în sângele unor persoane normale[2].

Laboratoarele definesc şi comunică nivelurile normale şi măsura creşterilor, în funcţie de natura testelor pe care le utilizează. Este necesar ca medicul să cunoască semnificaţia şi dinamica valorilor troponinelor cu care operează.

La pacienţii cu simptomatologie sugestivă de sindrom coronarian acut, niveluri de troponină ce depăşesc a 99-a percentilă a nivelului normal indică infarctul miocardic acut.

Nivelurile de troponină se evaluează în dinamică. Prin urmare, sunt necesare deter-

minări repetate. Sunt luate în considerare atât nivelul creşterilor, cât şi mărimea diferenţelor dintre valori, la determinări repetate.

Nivelul troponinelor cardiospecifice (cTn) trebuie măsurat la prezentare, precum şi la 3 - 6 ore de la debutul simptomelor, la toţi pacienţii cu simptome sugerând sindroamele coronariene acute, pentru a identifica comportarea nivelurilor înregistrate (mărime, evoluţie). Dacă pacienţii au niveluri normale de troponine la determinări repetate, dar modificările electrocardiografice şi/sau manifestările clinice susţin o suspiciune ridicată de sindrom coronarian acut, testări suplimentare de troponine trebuie să fie efectuate şi după 6 ore de la debutul simptomelor. Dacă momentul de debut al simptomatologiei este greu de precizat, momentul prezentării la medic este considerat ca fiind cel de început al evaluărilor troponinei [1,2].

Troponinele cresc încă de la 2-4 ore de la debutul simptomelor (sau chiar la o oră, în cazul testelor cu sensibilitate înaltă). Totuşi, în funcţie de natura testării, creşterea poate fi evidenţiată uneori mai târziu, până la 12 ore de la debutul simptomatologiei2.

Disponibilitatea testelor pentru troponine înalt sensibile utilizate pentru afirmarea ori excluderea infarctului miocardic acut NSTEMI presupune un interval mai accelerat al evaluărilor. Cu astfel de teste, dozările se fac la momentele O şi la 3 ore, ori chiar la momentele O şi I oră.

Un asemenea algoritm de evaluare a durerii toracice acute, cu dozări în primele 3 ore, cu ramurile de excludere a NSTEMI, de menţinere în observaţie şi de confirmare a NSTEMI, poate fi rezumat astfel:

- în cazul în care hs-cTn sunt puternic crecute, de peste 5 ori peste limita superioară a normalului (LSN), se va aborda strategia invazivă de diagnostic, în perspectiva revascularizării;

- în cazul în care hs-cTn sunt crescute peste LSN, iar peste 3 ore se constată o creştere suplimentară, se recurge la strategia invazivă;

- în cazul în care hs-cTn sunt peste limita superioară a normalului (LSN), dar valorile nu cresc după 3 ore, se va efectua diagnosticul diferenţial;

- în cazul în care durerea toracică a fost în ultimele 6 ore, iar hs-cTn sunt normale la internare, dar cresc la 3 ore, se recurge la strategia invazivă;

- în cazul în care hs-cTn sunt la prezentare sub LSN, nu cresc la 3 ore, pacientul este fără durere, iar scorul Grace este sub 140, sindromul coronarian acut poate fi exclus, pacientul nu necesită internare şi se va putea efectua test de efort.

La majoritatea pacienţilor cu simptome sugerând SCA, infarctul miocardic acut poate fi confirmat ori exclus în interval de 6 ore. La pacienţii cu risc înalt, măsurătorile de troponină trebuie făcute şi după 6 ore, pentru un diagnostic corect[2].

Nivelul troponinelor, odată crescut, rămâne ridicat pe durate variabile, de obicei de ordinul zilelor[1, 2].

În diagnosticul NSTEMI, modificările troponinelor trebuie să aibă caracter acut, corelat cu modificările clinice şi electrocardiografice. În timp, o creştere de peste 20% a nivelului troponinei peste cel anterior sau creşterea în valoare absolută a troponinei hs-cTnT pot indica reinfarctizarea[2].

Dozările troponinelor pot fi uneori efectuate chiar la locul primului consult al bolnavului. Astfel de determinări pot furniza informaţii rapide, iniţiale, dar sensibilitatea lor este substanţial mai mică decât cea a testărilor efectuate în laborator; acestea din urmă sunt cele preferate [1•]

Niveluri crescute de troponină nu se întâlnesc doar în infarctul miocardic acut. Sunt şi alte situaţii în care se pot înregistra creşteri de troponine, unele cronice. Acestea trebuie avute în vedere pentru diagnosticul diferenţial al NSTEMI. Dinamica valorilor troponinelor,

precum şi contextul clinic şi electrocardiografic, contribuie la stabilirea diagnosticului corect.

Dintre situaţiile în care troponinele pot creşte fără a indica infarctul miocardic acut, mai frecvente sunt tahiaritmiile, insuficienţa cardiacă, urgenţele hipertensive, stările critice (ex. şoc, arsuri, septicemii), miocarditele (incluzând extinderi ale endocarditei ori pericarditei), cardiomiopatia Tako-Tsubo, disecţia de aortă, unele cardiopatii structurale (ex. stenoza aortică), embolia şi hipertensiunea pulmonară, disfuncţia renală asociată cardiopatiei. La acestea, se adaugă spasmul coronarian, evenimentele neurologice acute (ex. stroke, hemoragia subarahnoidiană), contuzia cardiacă, procedurile diagnostice ori terapeutice cardiace invazive, hipo- sau hipertiroidismul, bolile infiltrative (sarcoidoza, hemocromatoza, amiloidoza, sclerodermia), agresiunile toxice miocardice (medicamente, toxine), rabdomioliza, efortul muscular extrem[1, 2].

Dintre ceilalţi biomarkeri care au fost luaţi în considerare pentru diagnosticul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare ST, doar *CK-MB şi copeptina* (porţiunea terminală a prohormonului vasopresină) par a avea relevanţă clinică. CK-MB scade mai rapid decât troponina cardiacă, după infarctul miocardic. Ea poate ajuta la evaluarea dinamicii leziunii miocardice şi la detectarea reinfarctizării precoce. Dozarea copeptinei poate fi utilă la excluderea diagnosticului de infarct miocardic[1, 2]

Tehnici de imagistică neinvazivă[1-5]

Ecocardiografia transtoracică trebuie să fie disponibilă de rutină în camerele de urgenţă şi interpretată de medici competenţi.

Ecocardiografic, se pot identifica anomalii sugerând ischemia şi necroza miocardică (ex. hipo- sau akinezia). În lipsa anomaliilor de cinetică parietală, ecografia de contrast poate detecta anomalii de perfuzie miocardică. Scăderea funcţiei regionale, utilizând „strain şi strain rate imaging", poate completa datele diagnostice şi prognostice oferite de ecocardiografia convenţională.

Ecocardiografia contribuie la diagnosticul unor afecţiuni asociate cu dureri toracice, ca disecţia de aortă, prezenţa colecţiei pericardice, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică sau embolia pulmonară (sugerată de dilatarea ventriculului drept).

Ecocardiografia poate detecta instabilitatea hemodinamică bănuită ca fiind de origine cardiacă. Măsurarea funcţiei sistolice ventriculare stângi prin ecocardiografie participă la diagnostic şi la evaluarea prognosticului.

Rezonanţa nucleară magnetică (puţin disponibilă în urgenţă) poate investiga anomaliile de perfuzie şi anomaliile de cinetică parietală, poate detecta un ţesut cicatricial şi diferenţia acesta de un infarct recent. Această tehnică uşurează diagnosticul diferenţial dintre infarctul miocardic şi miocardită sau cardiomiopatia Tako-Tsubo.

Scintigrafia miocardică identifică defectele fixe de perfuzie, sugerând necroza miocardică şi astfel sprijinind la triajul pacienţilor cu durere toracică, cu electrocardiogramă normală şi troponine crescute.

Tomografia muJtidetector computerizată permite vizualizarea coronarelor. Un aspect normal exclude ateroscleroza coronariană şi implicit sindromul coronarian acut şi pledează pentru un prognostic favorabil la pacienţii cu risc redus-intermediar. Ca atare, angiografia coronariană, prin tehnica aceasta, este luată în considerare ca alternativă la angiografia invazivă pentru a exclude sindromul coronarian acut, atunci când probabilitatea acestui sindrom este joasă-intermediară şi când troponinele cardiace şi/sau electrocardiograma sunt neconcludente. Tehnica nu este utilă la subiecţi cu cardiopatie ischemică cunoscută, are limite în cazul calcificărilor severe şi în cazul ritmurilor cardiace cu frecvenţe înalte sau neregulate. Tehnica nu a fost validată la pacienţii cu stent ori cu bypas aortocoronarian.

Examinarea CT permite diagnosticul emboliei pulmonare, disecţiei de aortă şi pneumotoracelui sub tensiune.

EVALUAREA RISCULUI NSTE-ACS[1, 2, 4, 5]

Între markerii de risc figurează prezenţa diabetului zaharat, a insuficienţei renale, caracterul de repaus al durerii coronariene (risc mai mare decât al durerii de efort), creşterea numărului de episoade dureroase în preliminariile consultului de urgenţă, tahicardia, hipotensiunea arterială, regurgitarea mitrală cardiacă, regurgitarea mitrală nou apărută.

Electrocardiograma iniţială este predictivă a riscului. Subdenivelarea segmentului ST este cu prognostic mai negativ decât electrocardiograma normală. Numărul derivaţiilor în care segmentul ST este subdenivelat şi adâncimea subdenivelării sunt indicatori ai dimensiunii ischemiei şi se corelează atât cu prognosticul, cât şi cu beneficiul unui tratament invaziv. Subdenivelarea segmentului ST 20,05 mV în două sau mai multe derivaţii alăturate sugerează NSTEMI şi un prognostic mai defavorabil. Asocierea de supradenivelări ST pasagere la subdenivelarea ST identifică un risc înalt.

Nivelul ridicat al creşterilor nivelurilor *troponinelor* şi persistenţa acestor creşteri sunt elemente de risc. Creşterile de troponine cardiace se corelează cu dimensiunea estimată a infarctului; persistenţa acestor creşteri la 72-96 de ore de la debutul simptomelor poate oferi informaţii în acest sens. Utilizarea hs-cTnT are o valoare mai mare în definirea riscului.

La datele prognostice oferite de troponine, se pot adăuga cele oferite de peptidele atriale natriuretice, precum şi de creatinină şi de rata filtrării glomerulare.

Evaluarea cantitativă a riscului NSTE-ACS, cu ajutorul scorurilor, are acurateţe mai mare decât evaluarea clinică.

Scorul de risc GRACE oferă cea mai corectă stratificare a riscului, atât la primire, cât şi la externare. Variabilele folosite în calcul de scorul GRACE 2.0 includ vârsta, presiunea arterială sistolică, frecvenţa cardiacă, creatinina serică, clasa Killip la prezentare, oprirea cardiacă existentă la prezentare, valorile ridicate de biomarkeri cardiaci şi de subdenivelare a segmentului ST. Dacă nu sunt disponibile clasa Killip şi creatinina, în calculul scorului, modificat, se includ insuficienţa renală şi uzul diureticelor. Calculatorul de risc GRACE 2.0 furnizează estimarea directă a mortalităţii din perioada spitalizării, la 6 luni, la I şi la 3 ani, precum şi riscul combinat de moarte şi de infarct miocardic la 1 an.

În *scorul de risc TIM!* se utilizează vârsta 265 de ani, prezenţa a trei sau mai mulţi factori de risc pentru cardiopatia ischemică, cardiopatia ischemică cunoscută, folosirea aspirinei în ultimele 7 zile, angina pectorală severă (2 sau mai multe episoade în 24 de ore), modificarea ST 20,5 mm şi biomarkerii cardiaci pozitivi. Uşor de utilizat, acest scor are o acurateţe discriminativă mai mică decât a scorului de risc GRACE şi a calculului de risc prin GRACE 2.

Evaluarea riscului NSTE-ACS în acut presupune un diagnostic rapid, pentru a-i identifica pe cei cu ischemie miocardică în plină desfăşurare, cu risc de aritmiii ameninţătoare de viaţă; aceşti pacienţi necesită supraveghere strictă, precum şi coronarografie imediată.

Pacienţii suspectaţi de NSTE-ACS trebuie supravegheaţi cu maximă atenţie până la afirmarea sau infirmarea infarctului (NSTEMI). Este necesară integrarea datelor clinice cu datele electrocardiografice, cu valorile troponinelor şi cu datele de imagistică, într-o strategie standardizată de abordare.

Estimarea riscului acut stabileşte locul în care pacientul va fi asistat (unităţi de terapie intensivă coronariană, unităţi de asistenţă coronariană intermediară, secţie de cardiologie generală) şi ghidează strategia abordării terapeutice, incluzând decizii privind tratamentul antitrombotic şi momentul angiografiei coronariene[1, 2, 4, 5].

La un anumit bolnav, riscul are nivelul cel mai ridicat la prezentare şi rămâne mare timp de câteva zile, deşi scade în timp, în funcţie de aspectul clinic, de comorbidităţi, de anatomia coronariană şi de revascularizare[1].

Monitorizarea *ritmului* cardiac este frecvent necesară.

Asistenţa coronariană modernă (incluzând revascularizarea precoce, utilizarea antitrombocitelor şi a betablocantelor) a redus incidenţa aritmiilor ameninţătoare de viaţă la sub 3%. Cele mai multe astfel de aritmii se produc în primele 12 ore de la debut. Aritmiile ameninţătoare de viaţă apar mai frecvent la bolnavi cu insuficienţă cardiacă, cu fracţie de ejecţie ventriculară stângă sub 30% şi cu afectare coronariană tritronculară[1].

Pacientul cu NSTEMI care se prezintă la scurt timp după debutul simptomelor şi are afectată o singură coronară, care este tratată cu succes prin intervenţie coronariană percutanată, ar putea fi externat în ziua următoare.

O situaţie opusă au bolnavii NSTEMI cu afectare coronariană multitronculară, la care revascularizarea nu poate fi efectuată într-o singură şedinţă sau chiar deloc; aceştia pot avea vârstă avansată sau necroză miocardică recentă.

Pacienţii NSTE-ACS cu troponine normale (la care se rămâne la diagnosticul de angină pectorală instabilă), care nu au recurenţă sau simptome în plină desfăşurare şi au electrocardiograma normală nu necesită monitorizarea ritmului la internare[1].

Pacienţii cu NSTE-ACS care au risc redus de aritmii cardiace necesită monitorizare :S24 de ore sau până la revascularizarea coronariană. Cei cu risc intermediar-ridicat necesită monitorizare de peste 24 de ore, în funcţie de datele clinice, gradul revascularizării şi evoluţia postrevascularizare[1].

Evaluarea riscului de hemoragie este de asemenea necesară, dat fiind că evenimentele hemoragice majore sunt asociate cu mortalitatea, în sindroamele coronariene acute. În acest scop, s-au realizat scoruri care încearcă un calcul al riscului hemoragic (ex. CRUSADE şi ACUITY). Ghidul european recomandă utilizarea scorului CRUSADE. Valoarea predictivă a riscului hemoragic astfel calculat ar putea fi modificată de evoluţiile produse în practica intervenţională (ex. utilizarea abordului radial), de reducerea utilizării heparinelor nefracţionate, de utilizarea bivalirudinei, de scăderea utilizării inhibitorilor de GPIIb/IIIa şi de administrarea unor agenţi inhibitori ai adenozin-difosfatului plachetar mai eficienţi.

Explorările paraclinice invazive

Coronarografia - *Criterii de selecţie a strategiei invazive*

După realizarea diagnosticului pozitiv al NSTE-ACS şi stratificarea riscului acestuia, abordarea invazivă, prin coronarografie, în perspectiva revascularizării, va fi de regulă precoce şi se va efectua cu trei grade de urgenţă distincte, după cum urmează[5]:

1. *Strategia invazivă imediată (<2 ore), în cazul prezenţei riscului foarte înalt* definit prin existenţa unuia dintre următorii parametri: Instabilitate hemodinamică sau şoc cardiogen; Durere toracică recurentă sau în plină desfăşurare, rezistentă la tratamentul medicamentos; Aritmii ameninţătoare de viaţă sau oprire cardiacă; Complicaţii mecanice ale infarctului miocardic; Insuficienţă cardiacă acută; Modificări dinamice recurente ale ST-T, îndeosebi cu supradenivelarea segmentului ST (Indicaţie IC);

2. *Strategia invazivă precoce (<24 de ore), în cazul prezenţei riscului înalt,* definit prin: Creşterea ori scăderea troponinelor, compatibilă cu infarctul miocardic; Modificări dinamice ale ST sau T (silenţioase ori simptomatice); Scorul GRACE >140 (Indicaţie IA);

3. *Strategia invazivă (< 72 de ore), în cazul prezenţei riscului intermediar,* definit prin: Diabet zaharat; Insuficienţă renală (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2); Fracţie de ejecţie <40% sau insuficienţă cardiacă congestivă; Angină pectorală postinfarct precoce; Intervenţie coronariană percutană anterioară; Intervenţie de bypass coronarian anterioară; Scor de risc GRACE >109 şi <140 (Indicaţie IA).

Pacienţii NSTEMI se încadrează practic în primele două categorii de risc, foarte înalt şi înalt, cu indicaţie de coronarografie în primele 2 ore de la internare (cei cu risc foarte înalt)

sau cel mult în primele 24 de ore (cei cu nsc înalt). În categoria riscului intermediar vor intra pacienţi cu angor instabil, fără dovadă enzimatică a necrozei miocardice, dar cu elemente de risc.

Dintre pacienţii cu leziuni coronariene semnificative (peste 70%), leziuni pluritronculare vor fi regăsite la între 40-80% din cazuri [1]. Leziunile de trunchi comun pot apărea la până la 10% din pacienţi, în timp ce ocluzia pontajelor poate fi prezentă la până la 5% din cazuri [1]. Artera interventriculară anterioară reprezintă vasul culpabil la până la 40% din cazuri [1]. Leziunile culpabile sunt de regulă prezente, în proporţii similare, în segmentele proxima! şi mediu ale coronarelor[1].

Coronarografia arată că până la 40% din pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST prezintă multiple plăci coronariene complexe, în timp ce ocluzia coronariană acută poate fi regăsită la până la 25% dintre subiecţi[5]. Identificarea leziunii coronariene culpabile poate fi astfel dificilă dacă se utilizează doar coronarografia. Imagistica OCT este decisivă în aceste situaţii, pentru identificarea plăcii de aterom complicate, culpabile, şi pentru caracterizarea în detaliu a morfologiei acesteia (Figura 1).

În până la 20-25% din NSTE-ACS, coronarografia arată coronare epicardice angiografie normale[5]. În aceste situaţii, este de asemenea indicată efectuarea imagisticii intracoronariene OCT, pentru a identifica leziunea culpabilă (placa de aterom complicată). OCT poate,

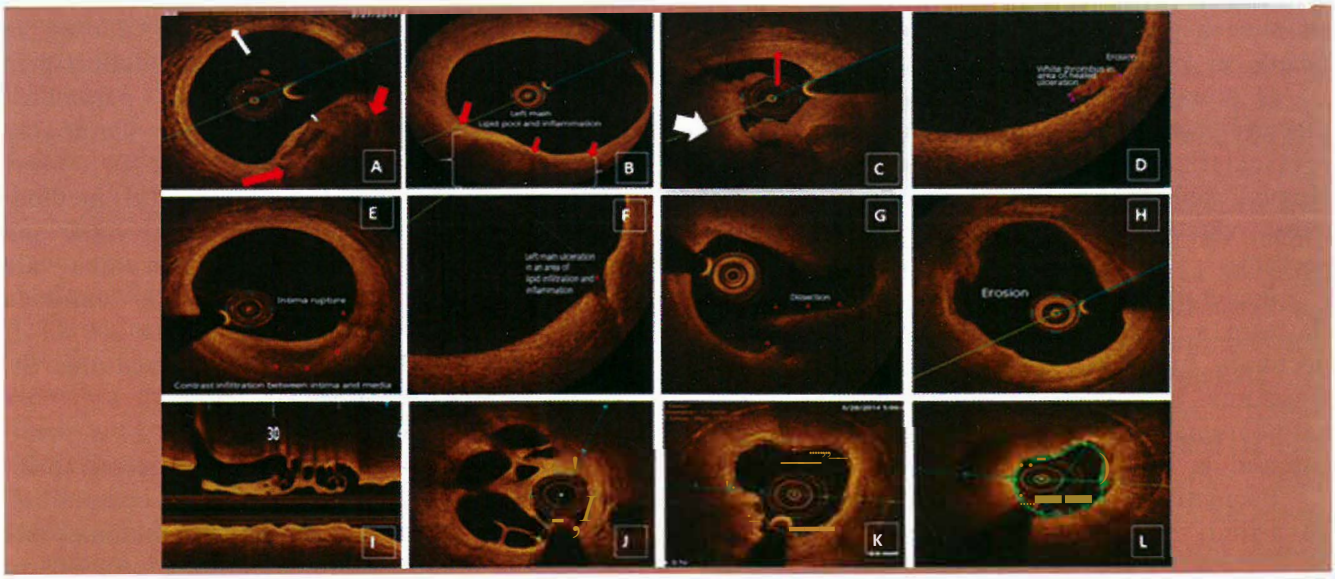


Figura 1. - Imagistica OCT a plăcii de aterom complicate (Colecţie Olinic D., Clinica Medicală I Cluj-Napoca): *A* - Nodul calcific (între săgeţile roşii), Capişon fibros subţire (marker-ul alb), Microvascularizaţie (săgeată albă); *B* - Macrofage (săgeţile roşii) hiperreflectogene, desfăşurate pe miezul necrotic lipidic (între paranteze); C - Cristale de colesterol (săgeată roşie), tromb roşu masiv (săgeată albă); *D* - Tromb alb aderent de intimă; *E* - Ruptura intimată, cu infiltrarea contrastului, subintimal; *F* - Ulceraţie în placa de aterom bogat infiltrată lipidic, pe trunchiul comun; *G* - Disecţie în placă, interventriculară anterioară proximală; *H* - Eroziune în placă intens infiltrată lipidic; Tromb recanalizat spontan, *I* - vedere longitudinală şi *J* - vedere transversală; *K* - neoateroscleroză stenozantă, cu spirele stentului vizibile în periferie, placă de aterom nou dezvoltată, intens infiltrată lipidic, cu arii hiporeflectogene, respectiv cu zone intimale hiperreflectogene sugestive pentru infiltrat cu macrofage; *L* - tromboză incompletă, pe fond de neoateroscleroză.

Indicaţii pentru utilizarea OCT *(tomografia de coerenţă optică)*

pe de altă parte, evidenţia un alt mecanism de producere a sindromului coronarian acut, precum disecţia coronariană sau hematomul intraparietal coronarian. Complementaritatea coronarografie - OCT poate astfel conduce la diagnosticul de MINOCA (acronimul anglofon care exprimă „infarctul miocardic acut fără leziuni coronariene obstructive").

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Dintre pacienţii ce se prezintă în urgenţă cu durere toracică, aproximativ 15-20% se dovedesc a avea NSTEMI, 5-10% STEMI şi 10% angină pectorală instabilă. Totuşi, 15% au alte boli cardiace, iar 50% au boli non-cardiace ce pot imita NSTEMI, după cum urmează:

- boli cardiace: miocardopericardite, cardiomiopatii, tahiaritmii, insuficienţă cardiacă acută, urgenţe hipertensive, stenoză aortică valvulară, cardiomiopatie Tako-Tsubo, spasm coronarian, traumatism cardiac;
- boli pulmonare: embolie pulmonară, pneumotorace sub tensiune, pleurezie, pneumonie;
- boli vasculare: disecţie aortică, anevrism aortic simptomatic, stroke;
- boli digestive: esofagită, reflux gastroesofagian, spasm esofagian, ulcer peptic, gastrită, pancreatită, colecistită;
- boli ortopedice: afecţiuni musculoscheletale, traumatism toracic, leziuni/inflamaţii musculare, boli ale coloanei vertebrale;
- alte boli: anxietate, anemie, herpes zoster.

Unele boli, care sunt ameninţătoare de viaţă (ex. embolia pulmonară, disecţia de aortă, pneumotoracele sub tensiune) necesită diagnostic şi diferenţiere rapidă faţă de infarctul miocardic acut, precum şi intervenţie specifică imediată [1,2].

Diagnosticul diferenţial (şi, uneori, al comorbidităţilor) se bazează pe caracteristicile diferitelor dureri, pe date clinice sugestive şi pe explorări complementare diverse (între care ecografia, examenul radiologic toracic etc.).

Evaluarea riscului pe termen îndelungat

La factorii de risc pe termen scurt, în cazul evaluării riscului pe termen îndelungat se adaugă şi alţi parametri: apariţia complicaţiilor în faza spitalicească, disfuncţia sistolică ventriculară stângă, fibrilaţia atrială, severitatea cardiopatiei ischemice, starea revascularizării miocardice, dovezile de ischemie miocardică reziduală la testarea neinvazivă şi comorbidităţile non-cardiace. Riscul NSTEMI de moarte, infarct miocardic şi sindroame coronariene, la 1 an, este >10% [1].

În timp ce evenimentele coronariene timpurii sunt corelate cu ruptura plăcii şi tromboza coronariană, majoritatea evenimentelor ce se produc mai târziu sunt rezultatul progresiei aterosclerozei coronariene şi sistemice.

TRATAMENTUL NSTEMI

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL ISCHEMIEI

1. *Măsurile iniţiale* se adresează combaterii durerii, prin administrare de:

- oxigen pe mască/sondă nazală, dacă SaO2 <90%, date extrapolate dintr-un studiu efectuat la pacienţi STEMI [6];
- în cazul în care ischemia nu este controlată de administrarea de nitraţi sau de beta-blocante, administrarea de derivaţi opioizi este necesară, cu amendamentul că morfina ar putea să scadă absorbţia intestinală a inhibitorilor plachetari.

Medicaţia anti-ischemică acţionează prin reducerea consumului miocardic de oxigen (prin reducerea frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale, a presarcinii şi a contractilităţii miocardice) sau prin creşterea aportului miocardic de oxigen (prin vasodilataţie coronariană) [1].

2. *Beta-blocantele* inhibă efectele miocardice nefaste ale catecolaminelor circulante şi reduc consumul miocardic de oxigen. Tratamentul oral cu beta-blocante este indicat la toţi pacienţii cu NSTE-ACS care prezintă simptome de ischemie, în absenţa contraindicaţiilor majore (bradicardie sau bloc atrioventricular de grad înalt, bronhospasm activ, hipotensiune,

şoc cardiogen). Tratamentul cu beta-blocante reduce riscul relativ de mortalitate de orice cauză, evaluat la o săptămână post-NSTEMI, precum şi riscul de a dezvolta şoc cardiogen pe toată perioada spitalizării. Se recomandă a se evita în administrarea precoce, dacă funcţia de pompă a ventriculului stâng nu este cunoscută sau dacă se crede că simptomatologia se datorează spasmului coronarian ori consumului de cocaină8, 9_

3. *Nitraţii* acţionează prin următoarele mecanisme: (1) scad consumul miocardic de oxigen prin efect venodilatator, cu reducerea consecutivă a presarcinii anterior dilatată şi (2) cresc aportul miocardic de oxigen prin vasodilataţie coronariană (la nivelul coronarelor epicardice, coronarelor mici şi colateralelor). La pacienţii cu angină recurentă, hipertensiune necontrolată şi/sau semne de insuficienţă ventriculară stângă, se recomandă nitroglicerina i.v., cu evitarea hipotensiunii; pentru combaterea anginei pectorale, se acceptă şi administrarea sublinguală. Este contraindicată administrarea de nitraţi la pacienţii trataţi cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (sildenafil, vardenafil, tadalafil etc.) datorită riscului de vasodilataţie excesivă şi hipotensiune severă IO, 11.

4. *Blocantele canalelor de calciu.* Dihidropiridinele (amlodipina etc.) au efect vasodilatator. Se recomandă utilizarea lor la pacienţii care rămân simptomatici sub nitraţi şi beta-blocante. Nu se recomandă utilizarea de dihidropiridine cu acţiune scurtă (nifedipina cu eliberare rapidă) datorită efectului vasodilatator brutal, urmat de stimulare simpatică reflexă, precum şi datorită efectului de furt coronarian (produc vasodilataţie numai pe arterele coronare epicardice). Non-dihidropiridinele (verapamil, diltiazem) au efect de reducere a contractilităţii miocardice. Se recomandă utilizarea lor la pacienţii cu NSTE-ACS care prezintă contraindicaţii la administrarea de beta-blocante. Blocantele canalelor de calciu sunt recomandate de elecţie la pacienţii cu angină vasospastică. Sunt contraindicate la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, insuficienţă cardiacă congestivă sau hipotensiune.

MEDICAŢIA ANTIPLACHETARĂ

Activarea plachetelor, urmată de agregare, joacă un rol dominant în propagarea trombozei arteriale şi, în consecinţă, reprezintă o ţintă terapeutică majoră în tratamentul NSTE-ACS. Medicaţia antiplachetară trebuie iniţiată cât mai precoce posibil, cu scopul reducerii complicaţiilor ischemice majore şi al evenimentelor aterotrombotice recurentei, 5, 12, I3.

1. *Aspirina* inhibă COX-1, reduce formarea de tromboxan A2 şi induce inhibiţie plachetară permanentă; ca urmare, reduce apariţia recurenţelor de infarct miocardic şi riscul de deces la toţi pacienţii cu NSTE-ACS. În absenţa contraindicaţiilor majore (alergie la aspirină, sângerare gastrointestinală activă), aspirina trebuie administrată la toţi pacienţii, cu o doză iniţială de încărcare de 150-300 mg (formula non-enterosolubilă), urmată de o doză de menţinere de 75-100 mg (de preferat entero-solubilă), pe termen lungl4-16_

2. *Inhibitorii receptorilor P2 Yl 2*

Aceşti agenţi blochează legarea ADP şi activarea plachetelor. Asocierea lor cu aspirina este recomandată la toţi pacienţii cu NSTE-ACS. Tratamentul antiplachetar dual trebuie menţinut pe o durată de 12 luni, în absenţa contraindicaţiilor, cum ar fi riscul excesiv de sângerare, altfel durata se poate reduce la 6 luni. Peste această perioadă de 12 luni, dubla antiagregare se poate continua în mod excepţional, dacă există risc trombotic dovedit crescut, pe baza scorurilor în vigoare. Se recomandă utilizarea, în combinaţie cu tratamentul antiplachetar dual, a unui inhibitor de pompă de protoni (altul decât omeprazol sau esomeprazol, datorită unei posibile interacţiuni cu clopidogrelul; de preferat pantoprazolul sau rabeprazolul) I9, 20. În cazul în care este necesară asocierea dublei antiagregări plachetare tratamentului anticoagulant oral pentru o indicaţie fermă (de exemplu, fibrilaţia atrială), inhi-

bitorul P2Y12 de ales este în majoritatea cazurilor clopidogrelul[5, 17].

Clopidogrelul este un inhibitor ireversibil al receptorilor P2Y12; intră în acţiune în 2-6 ore, efectul durează 3-10 zile şi necesită oprirea cu cel puţin 5 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale majore. Dozele recomandate sunt doza de încărcare de 300-600 mg, urmată de doza de întreţinere de 75 mg/zi. La pacienţii trataţi invaziv prin angioplastie coronariană cu implantarea de stent, care nu prezintă risc de sângerare, se recomandă o doză de încărcare de 600 mg. În caz de risc crescut de tromboză subacută de stent (dar fără risc de sângerare), se recomandă doza de întreţinere dublă, de 150 mg/zi, în prima săptămână după intervenţia coronariană percutană, urmată apoi de doza clasică de 75 mg/zi, timp de un an, în lipsa contraindicaţiilor. Ghidurile actuale recomandă utilizarea clopidogrelului la pacienţii cu NSTE-ACS doar atunci când inhibitorii de receptori P2Y12, prasugrelul sau ticagrelorul, nu sunt disponibili sau sunt contraindicaţi[5, 7].

Prasugrelul este un inhibitor ireversibil al receptorilor P2Y12, cu efect rapid (intră în acţiune în cca. 30 de minute) şi care durează 7-10 zile; necesită oprirea cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale majore. Are eficienţă superioară clopidogrelului pe evenimentele cardiovasculare majore, dar cu preţul creşterii semnificative a riscului de sângerări majore. Dozele recomandate sunt: doza de încărcare de 60 mg şi doza de întreţinere de 10 mg/zi. Este recomandat la pacienţii fără risc hemoragic major, fără accidente vasculare cerebrale/accidente ischemice tranzitorii în antecedente, la pacienţii <75 de ani, la cei cu greutate >60 kg şi care sunt supuşi unei strategii invazive percutane[5, 7].

Ticagrelorul este un inhibitor reversibil al receptorilor P2Y12, cu efect rapid (intră în acţiune în cca. 30 de minute) şi durată de acţiune scurtă, de cca. 3-5 zile; necesită oprirea cu cel puţin 5 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale majore. Are o eficienţă superioară clopidogrelului în prevenirea evenimentelor aterotrombotice recurente şi un profil de siguranţă similar clopidogrelului, pe sângerările majore (dar nu şi sângerările majore legate de intervenţiile non-CABG sau sângerările minore de orice fel) şi sângerările ameninţătoare de viaţă. Dozele recomandate sunt: doza de încărcare de 180 mg şi doza de întreţinere de 90 mg x 2/zi, timp de un an. În cazul excepţional în care se decide continuarea tratamentului peste un an, la pacienţi cu risc ischemic înalt, doza recomandată este de 60 mg x 2/zi.

Ticagrelorul este antiagregantul plachetar din familia inhibitorilor P2Y12 indicat la toţi pacienţii NSTE-ACS cu risc intermediar şi înalt, indiferent de strategia iniţială de tratament, inclusiv la cei pre-trataţi cronic cu clopidogrel[5, 7].

Cangrelorul este un analog de trifosfat adenozin (ATP) administrat i.v. care se leagă reversibil şi cu mare afinitate de receptorul P2Y12, cu efect foarte rapid (intră în acţiune în 1-2 minute) şi durată de acţiune foarte scurtă, de cca. 1-2 ore. Această medicaţie poate fi luată în considerare în anumite situaţii particulare, la pacienţi care nu au mai primit alt blocant de P2Y12 şi care sunt supuşi unei strategii invazive percutane[5, 7].

3. *Inhibitorii de glicoproteină plachetară IIb/IIIa*

Această clasă de medicamente blochează calea finală a agregării plachetare (receptorul plachetar IIb/IIIa). Cei mai importanţi reprezentanţi ai acestei clase sunt: abciximabul (anticorp monoclonal), eptifibatida şi tirofibanul. Nu este recomandată folosirea lor de rutină, ci doar la pacienţii trataţi invaziv precoce şi care prezintă criterii de risc ischemic înalt (situaţii de urgenţă în timpul procedurii de angioplastie în care există tromb ocluziv incomplet/complet care nu reacţionează la manevrele intervenţionale obişnuite, pacienţi cu risc foarte înalt referiţi către PCI şi care nu au luat medicaţie care blochează receptorul P2Y12)5.

MEDICAŢIA ANTICOAGULANTĂ

Anticoagulantele sunt utilizate în tratamentul NSTE-ACS pentru reducerea riscului trombotic acut. Ele acţionează prin reducerea generării şi/sau activităţii trombinei.

Medicaţia anticoagulantă, împreună cu tratamentul antiplachetar dual (aspirină + inhibitor receptor P2Y12) reprezintă prima linie de tratament medicamentos în NSTE-ACS, în lipsa accesului la tratamentul intervenţional.

La pacienţii trataţi invaziv precoce, medicaţia anticoagulantă şi antiplachetară reprezintă adjuvante obligatorii.

Alegerea medicamentului anticoagulant se face în funcţie de eficienţa antiischemică şi după evaluarea riscului individual de sângerare.

Dacă durata tratamentului antiplachetar dual în NSTE-ACS este de 12 luni, indiferent dacă pacienţii sunt stentaţi sau nu, în lipsa contraindicaţiilor, durata tratamentului anticoagulant este diferită în funcţie de strategia de tratament: la pacienţii trataţi conservator, anticoagularea se va menţine pe toată perioada internării; la cei trataţi invaziv, anticoagularea se opreşte după angioplastia coronariană, în absenţa altor indicaţii speciale[5], 17_

1. *Heparina nefracţionată (HNF)*

HNF prezintă biodisponibilitate redusă şi o variabilitate interindividuală de acţiune foarte largă, fiind necesară administrarea în perfuzie intravenoasă continuă. Are o fereastră terapeutică îngustă, necesitând monitorizare de laborator prin aPTT (timp de tromboplastină parţial activată), care trebuie menţinut între 50 şi 70 secunde. În caz de intervenţie coronariană percutană, heparina se recomandă a se administra în funcţie de greutatea corporală: 70-100 Ul/kg bolus i.v. (sau 50-70 Ul/kg în combinaţie cu inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa), sub controlul ACT (timpul activat de coagulare) ce trebuie menţinut la 250-350 de secunde (sau 200-250 de secunde în combinaţie cu inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa). În caz de atitudine conservatoare, HNF se poate folosi dacă enoxaparina sau fondaparina nu sunt disponibile, cu bolus iniţial i.v. de 60-70 Ul/kg (maxim 5000 Ul intravenos), urmat de perfuzie continuă cu 12-15 Ul/kg/oră (maxim 1000 Ul/oră), sub controlul aPTT-ului18, 19_

2. *Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM)*

Comparativ cu heparina nefracţionată, HGMM au biodisponibilitate mare, se leagă mai puţin de proteinele plasmatice şi au un efect anticoagulant predictibil. În consecinţă, se pot administra subcutan, nu necesită monitorizare de laborator şi prezintă un risc mai mic de a induce trombocitopenie.

La pacienţii cu NSTE-ACS trataţi conservator, se recomandă administrarea de enoxaparină dacă nu există disponibilă fondaparina, în doză de 1 mg/kgc x 2/zi subcutan (sau o singură administrare pe zi, dacă eGFR <30 ml/min/1.73 m^2) pe toată perioada internării. HGMM sunt contraindicate în insuficienţa renală cu eGFR <30 ml/min/1.73 m^2.

La pacienţii cu NSTE-ACS pre-trataţi cu enoxaparină şi care sunt revascularizaţi intervenţional, nu se recomandă trecerea pe altă medicaţie anticoagulantă (HNF sau bivalirudina). Dacă doza de enoxaparină a fost administrată cu mai puţin de 8 ore înaintea procedurii de intervenţie coronariană percutană (PCI), nu se utilizează o doză suplimentară; dacă enoxaparina a fost administrată cu mai mult de 8 ore înaintea PCI, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de enoxaparină, bolus intravenos de 0,3 mg/kgc[2]0, [2]1_

3. *Fondaparina*

Aceasta este un pentazaharid, care acţionează inhibând selectiv şi indirect factorul Xa. Are o biodisponibilitate înaltă (100%) după administrarea subcutanată şi un timp de înjumătăţire de 17 ore, care permite să fie administrată în doză zilnică unică. Se elimină renal, fiind contraindicată dacă eGFR <20 ml/mini 1.73 m^2. Nu determină trombocitopenie şi nu necesită monitorizare de laborator. În NSTE-ACS care nu au indicaţie de strategie invazivă şi nu este de prevăzut că vor beneficia de PCI, fondaparina este anticoagulantul de primă

TABELUL I. **Recomandările pentru momentul optim de evaluare invazivă şi revascularizare miocardică la pacienţii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST**

Recomandările pentru evaluarea invazivă şi revascularizarea pacienţilor cu NSTE-ACS		
E.ccomandări	Clasa[3]	Nivelb
Coronarografia de urgenţă (<2 h) este recomandată la pacienţii cu risc ischemic foarte înalt	I	C
O strategie bazată pe abordarea invazivă precoce (<24 de ore) este recomandată la pacienţii cu cel puţin un criteriu primar de nsc înalt (Figura 2)	I	A
O strategie invazivă (<72 de ore după prima prezentare) este indicată la pacienţii cu cel puţin un criteriu de risc înalt (Figura 2) sau cu simptomatologie recurentă	I	A
Este recomandat ca strategia de revascularizare (PCI „ad hoc" pe leziunea responsabilă/PCI pe mai multe vase/ CABG) să se bazeze atât pe starea clinică şI comorbidităţile pacientului, cât şi pe severitatea afectării coronariene, adică distribuţia şI caracteristicile angiografice ale leziunilor (ex. scorul SYNTAX), conform principiilor tratamentului bolii coronariene ischemice stabilec	I	B
În şocul cardiogen, revascularizarea de rutină a leziunilor non-culprit nu este recomandată în timpul PCI primare	III	B

CABG = bypass aortocoronarian; *NSTE-ACS* = sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST; *PCI* = intervenţie coronariană percutană; *SYNTAX* = Synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

a Clasa de recomandare
b Nivel de evidenţă.
c Se poate aplica pentru pacienţii stabili NSTE-ACS

alegere; se recomandă administrarea unei doze zilnice, unice, de 2,5 mg subcutan. La pacienţii trataţi cu fondaparină şi care, datorită unor recurenţe ischemice, urmează să efectueze PCI, se recomandă administrarea unui bolus de HNF de 85 Ul/kg (sau 60 Ul/kg în combinaţie cu inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa) în momentul intervenţiei. Aceasta este necesară pentru evitarea trombozei de cateter, care poate apărea în cazul utilizării fondaparinei, al cărei efect anticoagulant nu e suficient de puternic pentru a bloca coagularea intra-cateter[22].

4. *Bivalirudina*

Bivalirudina se leagă direct de trombină, inhibând astfel conversia fibrinogenului în fibrină. Nu se leagă de proteinele plasmatice, ceea ce face ca efectul anticoagulant să fie mai predictibil decât cel al HNF. Datele recente arată că bivalirudina poate fi luată în considerare doar la o categorie de pacienţi bine selecţionată (cei cu un risc de sângerare crescut, referiţi către PCI). Pentru majoritatea pacienţilor referiţi către PCI, HNF rămâne însă anticoagulantul de primă alegere[23].

5. *Rivaroxabanul*

Rivaroxabanul în doza vasculară de 2,5 mg, administrat oral la fiecare 12 h timp de 1 an, poate fi luat în considerare la pacienţii cu risc ischemic înalt şi risc de sângerare scăzut, fără antecedente de AVC/AIT, care sunt în tratament cu aspirină şi clopidogrel, după oprirea tratamentului anticoagulant parenteral. De menţionat că rivaroxabanul nu a fost testat la această categorie de pacienţi în prezenţa blocanţilor potenţi de P2Y 12 precum prasugrelul şi ticagrelorul[24].

REVASCULARIZAREA MIOCARDICĂ

Revascularizarea miocardică la pacienţii NSTE-ACS trebuie să fie efectuată ţinând cont de recomandările actuale ale ghidurilor de practică medicală ale Societăţii Europene de Cardiologie[1, 5].

Strategia invazivă precoce a devenit un standard la aceşti pacienţi, permiţând identificarea leziunilor coronariene, ghidarea tratamentului antitrombotic şi alegerea optimă a metodei de revascularizare miocardică (intervenţională sau chirurgicală). Revascularizarea pre-

coce reduce evenimentele clinice nedorite, reduce ischemia şi durata spitalizării şi scade mortalitatea (în special la subgrupul de pacienţi la risc înalt).

Timpul până la revascularizare

Aşa cum este arătat în Tabelul 1 şi Figura 2, coronarografia trebuie efectuată imediat, în primele două ore, la pacienţii aflaţi la risc foarte înalt (instabili hemodinamic, cu şoc cardiogen, cu angină severă refractară la medicaţia standard, cu aritmie malignă, cu insuficienţă cardiacă acută sau cu modificări electrice recurente de segment ST).

Pacienţii la *risc înalt* (cu scor GRACE peste 140, cu troponină pozitivă sau cu modificări dinamice de segment ST/undă T) trebuie abordaţi intervenţional precoce, în primele 24 de ore.

Pacienţii la *risc intermediar* (cu diabet zaharat, insuficienţă renală, congestie pulmonară, fracţie de ejecţie scăzută, scor GRACE între 109 şi 140 ori ischemie la testele de stres non-invazive) trebuie să beneficieze de coronarografie în primele 72 de ore de la internare.

Tehnica de revascularizare

La pacienţii plurivasculari, este indicată revascularizarea completă, a tuturor leziunilor

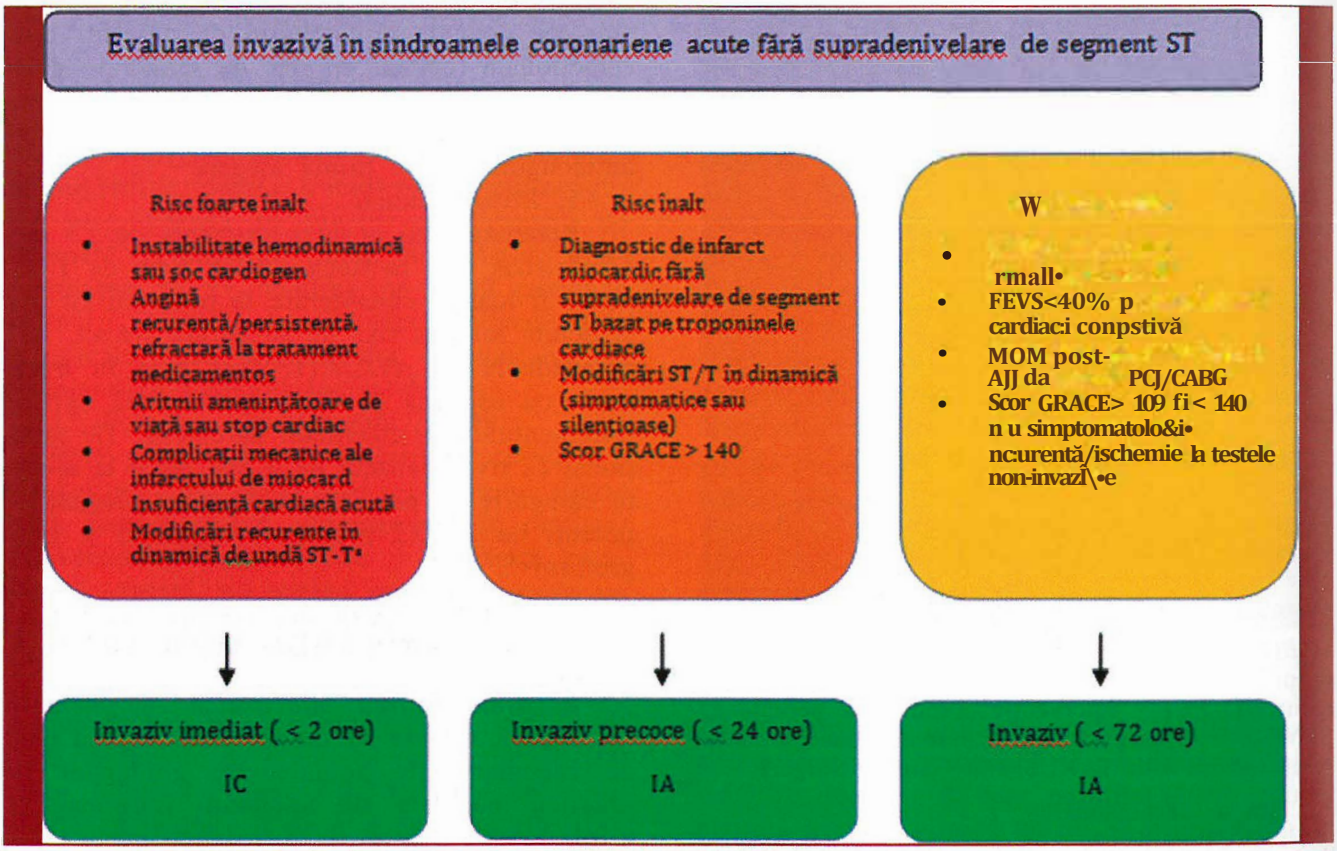


Figura 2. - Selecţia strategiei terapeutice în sindromu] coronarian acut fără supradenivelare de segment ST conform stratificării initiale de risc.
CABG =bypas aortocoronarian; *GRACE* =Global Registry of Acute Coronary Events; *FEVS* =fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; *PCI* =intervenţie coronariană percutană;

a Supradenivelare de segment ST intermitentă
b Rată de filtrare glomerulară estimată <60 ml/min/1.73m^2

coronariene semnificative, de preferinţă în aceeaşi procedură, intervenţional sau chirurgical. La pacientul în şoc cardiogen, recomandarea actuală este de a rezolva intervenţional, iniţial, doar leziunea culprit. Medicul operator poate decide, în funcţie de statusul pacientului şi anatomia coronariană specifică, rezolvarea PCI etapizată a leziunilor, punând în balanţă riscul ischemic versus riscul procedural (procedură lungă, încărcătură trombotică, cantitatea mare de substanţă de contrast, complicaţii procedurale etc.).

Chirurgie vs intervenţional

Nu există studii clinice randomizate care să compare revascularizarea miocardică intervenţională versus cea chirurgicală la pacienţii cu NSTEMI. Între 5% şi 10% dintre aceşti pacienţi necesită revascularizare chirurgicală. Majoritatea pacienţilor vor beneficia de PCI. Decizia trebuie să fie individualizată, ţinând cont de anatomia coronariană şi de comorbidităţile pacientului.

Riscul recurenţei ischemice, în aşteptarea pontajului coronarian, este considerat a fi <O, 1%, în timp ce riscul hemoragic, la un pacient NSTE-ACS pontat în urgenţă poate depăşi 10%. Pontajul coronarian în urgenţă este totuşi indicat în caz de ischemie miocardică în curs şi în caz de instabilitate hemodinamică5. Heart Team-ul va decide soluţia optimă pentru fiecare pacient în parte.

Aspecte tehnice şi farmacologice legate de PCI

Abordul radial este prima opţiune. Revascularizarea miocardică intervenţională se va efectua cu stenturi active farmacologic de ultimă generaţie (chiar dacă dubla antiagregare plachetară nu poate fi susţinută mai mult de o lună). Dubla antiagregare plachetară va fi menţinută pentru minim 12 luni, indiferent de tipul de stent implantat. Tehnicile noi de evaluare funcţională intracoronariană (gen FFR), utilizate mult în boala coronariană stabilă, nu au încă un rol bine definit în situaţii de urgenţă, în sindroamele coronariene acute[5].

BIBLIOGRAFIE

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016, 37, 267-315.
2. Amsterdam E, Kass Wenger N et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardio!. 2014 Dec 23;64(24):el39-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014. 09.017.
3. Thygesen K, Alpert J, Jaffo A et al: Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2018 Aug 25. doi: 10.1093/ eurheartj/ehy462.
4. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer G et al: JACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes. J Am Coli Cardio!. 2017 Feb 7;69(5):570-591. doi: 10.1 O16/j .jacc.2016. 10.034. Epub 2016 Dec 21.
5. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. Eur Heart J. 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. [Epub ahead of print].
6. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation 2015; 131 :2143-2150.
7. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal (2017) Q 1-48.
8. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome-a meta-analysis of randomized trials. lnt J CardioI 2013; 168: 915-921.
9. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in

patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDRw. Am Heart J 2011 ;161 :864-870.

10. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 lnvestigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. Am J Cardio! 1998;81:678-681.
11. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Circulation 2010; 122:88-95.
12. Interventions for non-ST elevation acute coronary syndromes. In: Percutaneous fntervention-al Cardiovascular Medicine (editors: E. Eeckhout, PW Serruys, W Wijns, A Vahanian, M van Sambeek, R de Palma). The PCR-EAPCI Textbook 2012, voi. TI;p.561-594.
13. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS European Heart Journal (2017) Q 1-48.
14. Patrona C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van deWerf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J 2011 ;32:2922-2932.
15. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. Lancet 1990;336:827-830.
16. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010;363:930-942.
17. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a Joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace doi: 10.1093/europace/euyl74.
18. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SO, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinica! outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-Ilb. J Thromb Thrombolysis 2002;14:91-101.
19. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. J Thromb Thrombolysis 1995;2:245-249.
20. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. Circulation 2001; I03:658-663.
21. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, Ozoux ML, Pensyl CE, Bigonzi F. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. Catheter Cardiovasc lnterv 2004;61: 163-170.
22. FUTURA/OASIS-Trial Group 8, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: The FUTURA/OASIS-8 randomized trial. JAMA 20I0;304: 1339-1349.

23. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized-controlled trials. Clin Res Cardiol;doi:I0.1007/s00392-018-1251-l. Published online ahead of print 13 April 2018.

24. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMJ 5l lnvestigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.

CAPITOLUL

23 Tulburările de ritm

Încadrare nosologică 467
Manifestările clinice ale aritmiilor 468
Metode de diagnostic neinvaziv în aritmii ... 468
Principii de terapie antiaritmică 472
Aritmii atriale..... 475
Tahicardii cu mecanism joncţional 490
Extrasistolele ventriculare 494
Tahicardii ventriculare pe cordul structural normal 496
Tahicardii ventriculare pe cordul cu afectare structurală 497
Bibliografie 504

ÎNCADRARE NOSOLOGICĂ

Tulburările de ritm reprezintă dereglări ale fenomenelor electrice ale inimii, cu modificarea frecvenţei şi/sau originii centrului normal de automatism reprezentat de nodul sinusal. În funcţie de frecvenţa lor se clasifică în **tahiaritmii** şi **bradiaritmii,** acestea din urmă fiind discutate într-un capitol separat, deşi există ritmuri cardiace anormale care ocazional se prezintă cu frecvenţă în intervalul normal [1]. Prin convenţie, tahicardie se consideră un ritm atrial şi/sau ventricular cu o frecvenţă peste 100 bătăi pe minut (bpm).

Din punctul de vedere al **mecanismului aritmogen,** tahiaritmiile pot fi datorate oricărui tip de mecanism aritmogenic (reintrare, automatism anormal, postdepolarizări etc.). Deşi atractiv şi probabil util pentru selecţia terapiei farmacologice, acest tip de clasificare este rareori posibil, cu atât mai mult cu cât unele aritmii pot avea mecanisme multiple sau mecanismul iniţierii poate fi diferit de cel al perpetuării aritmiei (ex. o aritmie prin reintrare este adesea indusă de o depolarizare prematură consecinţa automatismului anormal). Pe de altă parte însă, contextul clinic (hipo-, hiperpotasemie, supradozaj digitalic) sau comportamentul aritmiei la unele manevre terapeutice (administrare de Adenozină) pot da informaţii relevante despre posibilul mecanism aritmogen.

Cea mai practică şi abordabilă clasificare a tahiaritmiilor este după **localizarea substratului aritmogen.** Acesta poate fi localizat perisinusal, atrial, perinodal atrioventricular, ventricular sau poate fi un mecanism cu implicare atrio-ventriculară. Şi această clasificare are mai mult o valoare orientativă deoarece mecanismele şi implicit localizarea substratului aritmogen, pot fi multiple (ex. o tahicardie atrială conducând anterograd pe o cale accesorie). Originea supraventriculară sau ventriculară a aritmiei nu reprezintă *per se* un indicator prognostic; prognosticul este direct legat de substratul/pacientul la care apare aritmia.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE ARITMIILOR

Din punctul de vedere al prezentării clinice, tahiaritmiile pot fi *paroxistice* având debut şi sfârşit brusc, *persistente* sau ocazional cu caracter *incesant.* În funcţie de tipul de aritmie dar şi de substratul cardiac preexistent intensitatea simptomelor este variabilă, pacienţii cu aritmii putând fi sau nu simptomatici, iar când sunt simptomatici, acuzele (chiar şi cele de acelaşi tip) pot fi intermitente.

Singurul simptom legat direct de prezenţa aritmiei sunt **palpitaţiile.** În evaluarea acestora trebuie stabilită frecvenţa de apariţie, inclusiv evoluţia temporală a acesteia, modalitatea de debut şi oprire (brusc sau progresiv), factori precipitanţi ai episodului aritmic şi dacă eventualele episoade anterioare au avut aceleaşi caracteristici clinice, acelaşi pacient putând prezenta mai multe tipuri de aritmii (ex. FA la pacienţii cu tahicardii reciproce atrioventriculare). Alte simptome (angină, dispnee, sincopă) sunt mai degrabă legate de consecinţele hemodinamice ale aritmiei, fiind rezultanta dintre tipul de aritmie (frecvenţă, sincronism contracţie) şi substratul cardiac preexistent.

Sincopa aritmică este tipic de durată scurtă, cu debut brusc fără prodrom; uneori diagnosticul este sugerat de palpitaţii care preced sincopa. Convulsiile sunt rare în sincopa aritmică; ele apar atunci când asistola sau tulburările de ritm ventriculare durează mult, fiind deci tipic tardive în timpul episodului, spre deosebire de cele din accesul de epilepsie care apar de la început. După criză, când aritmia s-a oprit, pacientul îşi revine rapid şi complet.

Cea mai severă formă de manifestare clinică a aritmiilor este **moartea subită cardiacă** care se datorează, cel mai frecvent, tahicardiei sau fibrilaţiei ventriculare. În majoritatea cazurilor, moartea subită cardiacă de cauză aritmică se asociază cu o boală cardiacă structurală (cardiopatie ischemică, cardiomiopatii, cardiopatii congenitale) sau cu o cana-lopatie (sindrom de QT lung, sindrom Brugada, tahicardia ventriculară catecolaminergică).

METODE DE DIAGNOSTIC NEINVAZIV ÎN ARITMII

ELECTROCARDIOGRAMA

Electrocardiograma (ECG) este instrumentul de bază pentru diagnosticul aritmiilor. Valoarea ei este diferită după cum aritmia este cronică sau paroxistică (episod unic sau recurent). În cazul aritmiilor cronice, ECG este diagnostică privind tipul de aritmie iar, uneori, analiza atentă poate releva mecanismul aritmiei (pentru elucidarea căruia *"standardul de aur"* este studiul electrofiziologie). În cazul aritmiilor paroxistice valoarea diagnostică variază între înaltă (dacă este surprinsă aritmia) şi nulă. Între cele două extreme ECG pacientului cu aritmie episodică poate aduce elemente indirecte de diagnostic. De exemplu, prezenţa unor "sechele ECG" de infarct miocardic face plauzibilă tahicardia ventriculară nesusţinută, prezenţa preexcitaţiei face plauzibilă tahicardia atrioventriculară, prezenţa unor extrasistole atriale frecvente, a blocului AV de gradul 1, morfologia P bifazică în derivaţiile inferioare (cu componenta terminală mai mare) face plauzibilă fibrilaţia atrială, prezenţa unui aspect de tip Brugada sau a unui interval QT scurt face plauzibile atât tahicardia ventriculară polimorfă, dar şi aritmii spupraventriculare etc. Pentru o evaluare corectă electrocardiograma corectă trebuie să conţină date privind etalonul, filtrul şi viteza de derulare (25 mm/sec uzual), marcarea tipului de derivaţii folosite (ex. Standard sau Cabrerra) şi, ideal, înregistrarea trebuie să fie făcută pe 12 canale sincrone plus un traseu de ritm. Cerinţele minimale pentru un diagnostic ritmologic corect presupun derivaţiile standard şi minim V_1, V_2 şi V_6. Nu este obiectul acestei secţiuni să descrie diagnosticul ECG al tuturor aritmiilor

(acest lucru va fi tratat la fiecare aritmie în parte), dar este important de reamintit câteva probleme de diagnostic diferenţial cu care este confruntat cardiologul în faţa unei aritmii înregistrate ECG.

Diagnosticul diferenţial al tahicardiilor cu QRS larg

Confruntat cu traseul ECG al unui pacient cu tahicardie cu QRS larg (QRS 2':120 msec) decizia diagnostică are implicatii importante de terapie acută şi management general. Înregistrarea ECG la venirea pacientului nu trebuie amânată, făcându-se în scurt timp şi în paralel cu pregătirea terapeutică. Dacă pacientul este instabil hemodinamic, acesta trebuie convertit electric iar analiza ECG se face în timpul următor. Dacă pacientul este stabil, analiza traseului se face înainte de instituirea terapiei. Cel mai important diagnostic diferenţial (dar nu unicul) al unei tahicardii cu QRS larg este cel dintre o tahicardie ventriculară (TV) şi o tahicardie supraventriculară (TSV) condusă cu aberanţă. Reamintim că aberanţa de conducere reprezintă un fenomen caracterizat de conducerea anormală în ventricul (cu bloc de ramură) datorată unui mecanism fiziologic; în cazul tahicardiei mecanismul fiziologic este reprezentat de "blocul de faza a 3-a" (cel mai des surprinderea ramurii drepte în perioada refractară) şi conducerea ascunsă retrogradă prin ramuri. În diagnosticul diferenţial se pot utiliza atât observaţii morfologice ale complexelor QRS, cât şi algoritmi validaţi de diagnostic (cei mai cunoscuţi sunt cei publicaţi de Brugada şi Vereckei)2. Acurateţea diagnostică a acestor metode, deşi foarte mare, nu este niciodată 100%.

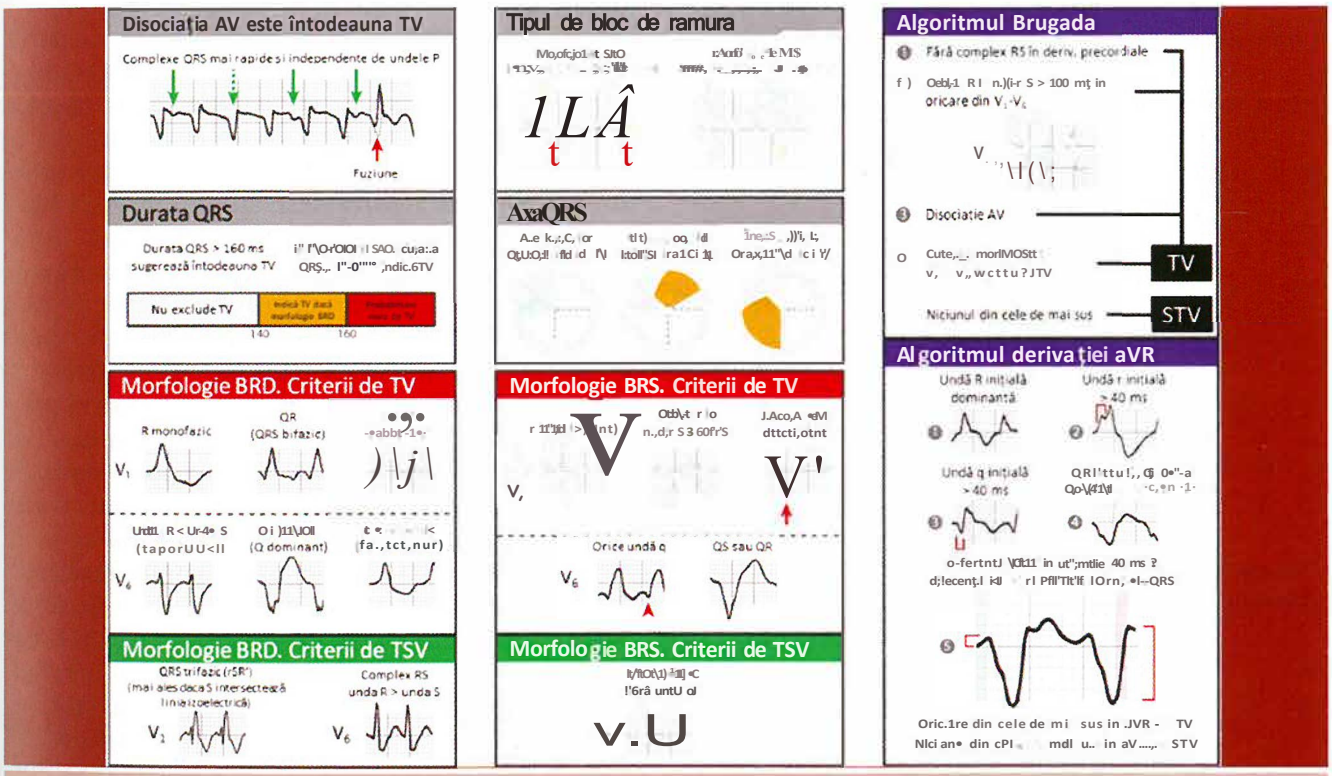


Figura 1. - Metode şi algoritmi diagnostici pentru diferenţierea TV de TSV condusă cu aberanţă (după Garner şi Miller) (3).

Câteva elemente importante de diagnostic diferenţial sunt[3]:

• Disociaţia atrioventriculară este quasidiagnostică pentru TV, dar vizualizarea ei este deseori dificilă sau imposibilă în tahicardie. Observaţia clinică (pulsaţii în "bătaie de tun" la nivelul pulsului carotidian) este frecvent mai eficientă pentru diagnostic. Amplasarea unor derivaţii specifice (Lewis, Fontaine) poate augmenta deflexiunea atrială, uşurând diagnosticul;

• Prezenţa de fuziuni sau capturi ventriculare (complexe înguste intercalate între cele largi) indică TV;

• QRS monofazic sau bifazic în VI, mai ales dacă prima deflexiune este mai înaltă ("urechi de iepure") pledează pentru TV;

• Un aspect de BRS cu unda q precedând QRS în V6 sau un QRS dominant negativ în aceeaşi derivaţie pledează pentru TV. În mod egal, într-un aspect de BRS o unda R amplă sau o incizură a pantei iniţiale a undei S pledează pentru TV;

• Concordanţa negativă (toate complexele din precordiale sunt de tip QS) pledează pentru TV. Concordanţa pozitivă este mai puţin predictivă;

• Lipsa unui aspect tipic pentru un anumit bloc de ramură în derivaţiile drepte pledează pentru TV;

• În derivaţia D II: durata de la începutul complexului până la nadirul undei >50 msec indică TV (criteriul Pava);

Diagnosticul diferenţial al tahicardiilor cu QRS îngust

Câteva elemente electrocardiografice ajută la diagnosticul diferenţial al tahicardiilor cu QRS îngust (<120 msec) - Figura 2:

• Identificarea activităţii electrice atriale (unda P sau echivalentul). Uneori pentru aceasta este nevoie să aplicăm artificii tehnice (ex. derivaţii specifice) sau deductive (de ex. în TAVNR mecanismul atrial poate fi ascuns în QRS, dând impresia unei unde r' în V_1 sau a unei unde s în derivaţiile inferioare);

• Polaritatea şi axa undei P. O undă P negativă în derivaţiile inferioare denotă o conducere retrogradă (ca în TAVNR sau TRAY). O undă P hipovoltată sau echibifazică în derivaţia I denotă o conducere perpendiculară pe axa acestei derivaţii (ca în TAVNR), în timp ce o undă proeminentă negativă sau pozitivă denotă o conducere excentrică din stânga sau, respectiv, din dreapta;

• Raportul RP/PR contribuie la orientarea mecanismului (Figura 2);

• Modul în care începe şi/sau se termină tahicardia. O începere graduală a tahicardiei este specifică tahicardiei atriale prin automatism *(warm-up),* în timp ce în tahicardiile reintrante frecvenţa este relativ fixă de la început. Debutul tahicardiei cu o alungire bruscă de PR *(salt de conducere)* este caracteristică TAVNR. Terminarea tahicardiei cu o undă P retrogradă necondusă este relativ specifică pentru TAVNR. Terminarea cu un complex QRS necondus este mai specifică în TRAV. Terminarea cu o undă P anterogradă este caracteristică tahicardiei atriale;

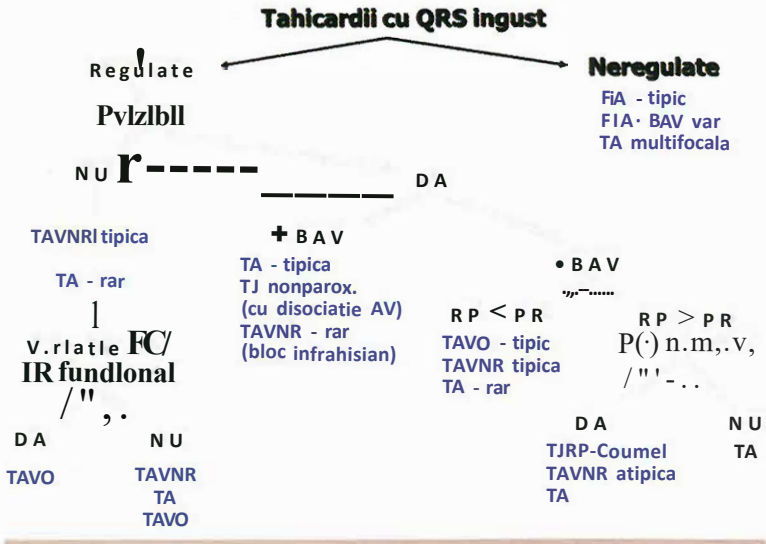


Figura 2. - Tahicardii cu QRS îngust; *FA:* fibrilaţie atrială; *FIA:* flutter atrial; *TAVNR:* tahicardie AV nodală reintrantă; *TA:* tahicardie atrială; *TJ:* tahicardie joncţională; *TAVO:* tahicardie atrioventriculară ortodromică; *TJRP-Coumel:* tahicardie joncţională recurentă tip Coumel.

• Răspunsul la manevre vagale sau adenozină (terminarea semnifică de cele mai multe ori includerea nodului AV în mecanismul tahicardiei);

• Existenţa unui bloc AV spontan pledează împotriva AVRT;

• Variaţia frecvenţei cardiace cu prezenţa unui bloc de ramură este un argument pentru AVRT şi orientează indirect localizarea fasciculului accesor;

• Prezenţa alternanţei electrice a complexelor QRS a fost considerată cândva tipică pentru TAVO, dar în realitate este determinată de frecvenţa tahicardiei şi nu de mecanismul ei.

MONITORIZAREA AMBULATORIE A ELECTROCARDIOGRAMEI

Istoria monitorizării ambulatorii a ECG începe în prima jumătate a secolului al 20-lea, odată cu invenţia fizicianului Norman Holter a sistemului de înregistrare şi stocare a traseului electrocadiografic care îi poartă numele, în scop diagnostic, prognostic, de monitorizare aritmică sau de terapie. În decurs de trei sferturi de secol evoluţia tehnologică impresionantă a adăugat înregistrării Holter de 24 de ore pe cea a înregistrării de lungă durată (?.72 h), înregistrarea ambulatorie de eveniment, înregistrarea pe buclă de memorie cu modul extern sau implantat şi până la MCOT *(mobile cardiac outpatient telemetry),* adică monitorizarea real-time şi stocarea traseelor pacienţilor ambulatori într-un centru de comandă fix asistat de personal dedicat.

Dacă sistemele iniţiale externe de înregistrare a evenimentelor (la comanda pacientului sau automat) permiteau acoperirea unui interval de timp de până la 30 de zile, monitoarele implantabile cu *"buclă de memorie" (ILR = Implantable loop recorder),* miniaturizate actualmente la dimensiunea unui cip, pot acoperi un interval de timp de luni şi chiar de ani. Beneficiul adus de o astfel de tehnologie este evident, de exemplu în cazul unor aritmii sporadice rare cu potenţial malign. Sistemele evoluează permanent, iar la acest moment sunt validate *smart-watch* cu posibilitatea depistării prin algoritmi complecşi a FA silenţioase. Un element tehnic esenţial de care depinde interpretarea unei înregistrări Hoher este reprezentat de sistemul de electrozi de înregistrare. Foarte multe din aparatele disponibile permit înregistrarea exclusiv cu un sistem de 3 sau 5 electrozi. Aceste înregistrări au valoare limitată pentru interpretarea corectă a traseelor, mai ales în ceea ce priveşte faza de repolarizare sau stabilirea sediului unor ectopii. Acurateţea este semnificativ crescută de înregistrarea cu I2 electrozi pe modelul înregistrării clasice a ECG4 (în anumite ţări se mai utilizează un sistem provenit din sistemul Frank de derivaţii utilizat în vectocardiografie - sistemul EASI). Un raport Holter conţine câteva capitole:

Capitole ale raportului înregistrării ambulatorii ECG (HOLTER)

- Raportul automat
- Raportul numeric (frecvenţa medie, mimlmă, maximă, valoarea deviaţiei ST, numărul de episoade de bradicardie sau de tahicardie etc.)
- Grafice (variabilitatea de frecvenţă în domeniile de timp şi de frecvenţă, evoluţia frecvenţei cardiace, evoluţia unor intervale ECG ...)
- Mostre de ritm selectate automat
- *FULL DJSCLOSURE* (raportul complet, conţinând câteva zeci de pagini editabile)

Trebuie menţionat că raportul automat (exclusiv pentru unele sisteme ieftine utilizate în ambulator) este frecvent incomplet şi lipsit de acurateţe. O interpretare corectă a unei înregistrări Holter presupune un specialist sau un tehnician antrenat şi parcurgerea întregii înregistrări.

O modalitate de înregistrare ambulatorie cu un impact deosebit în diagnosticul sincopelor de origine neprecizată sau al unor tulburări de ritm sporadice şi rare, dar cu potenţial malign, este reprezentată de *implantable loop recorder* (ILR). Aceste dispozitive miniaturizate, se introduc prin manevre minim invazive subcutanat, la nivelul muşchiului pectoral şi sunt activate automat sau manual (prin intermediul unui

mic dispozitiv la purtător), fiind capabile să stocheze peste 40 de minute de traseu ECG şi sa funcţioneze peste un an; dispozitivul este "citit" prin intermediul unui programator asemănător cu cel folosit pentru evaluarea stimulatoarelor implantate. Acurateţea diagnostică a acestor dispozitive pentru FA silenţioasă, de exemplu, este de 100% faţă de 0.2% pentru o înregistrare Hoher de 24 h. Selecţia unei metodologii de înregistrare ambulatorie (monitorizare HOLTER clasică, *externai loop recorder,* ILR sau MCOT) trebuie aplicată judicios, ţinând seama de limitele de timp de utilizare, de performanţa calitativă şi de limitele fiecăreia.

STUDIUL ELECTROFIZIOLOGIC INVAZIV

Studiul electrofiziologie invaziv (SEF) permite caracterizarea proprietăţilor electrofiziologice ale diferitelor structuri cardiace, diagnosticul aritmiilor nedocumentate şi precizarea mecanismului aritmogen. Informaţiile obţinute pot servi la alegerea terapiei optime (tratament farmacologic, implantarea de dispozitive electronice de ritm) sau la ghidarea ţintei de ablaţie şi validarea rezultatului terapiei ablative. Aspecte legate de această tehnică sunt detaliate în capitolul dedicat.

PRINCIPII DE TERAPIE ANTIARITMICĂ

BAZE FARMACOLOGICE ALE TERAPIEI ANTIARITMICE

Clasificarea Singh-Vaughan-Williams (SVW) considera medicamente antiaritmice (AAD) acele substanţe care, acţionând asupra canalelor/receptorilor membranei miocitare, au virtuţi antiaritmice şi le împărţea în 4 clase: blocante ale canalelor de sodiu (clasa I), beta-blocante (clasa II) şi blocante ale canalelor de calciu (clasa IV). Ulterior, clasa I a fost subîmpărţită în 3 subclase de blocante de canale de sodiu: cu cinetică de eliberare a canalului intermediară (IA), rapidă (IB) şi lentă (IC). O a V-a clasă nu a mai fost inclusă în forma finală. Clasificarea SVW este larg folosită mai ales pentru uşurinţa (suprasimplificarea) ei şi definirea problemelor de siguranţă. Totuşi, din punct de vedere clinic, această clasificare care corespunde cunoştinţelor din a doua jumătate a secolului 20 are limite majore care o fac, practic, inoperantă în practică5:

- SVW caracterizează acţiuni şi nu AAD; multe dintre moleculele incluse într-o clasă anume exercită acţiuni comune cu alte clase (de exemplu amiodarona, chinidina, sotalolul);
- Clasificarea nu individualizează terapii axate pe mecanismul aritmiei sau parametrul ei vulnerabil, ci pe proprietăţi electrofiziologice generale; utilizarea ei implică o terapie empirică şi nicidecum focalizată pe boală şi pe pacient. Mai mult decat atât, acelaşi efect electrofiziologie poate fi obţinut pe multe căi (de exemplu prelungirea duratei potenţialului de acţiune);
- Ea ţine sema de cunoştinţele momentului şi face abstracţii de alte posibile ţinte (pompe, transportori, canale intracelulare, canale joncţionale, componente proteomice intracelulare);
- Clasificarea este bazată pe acţiuni asupra miocardului normal, ignorând că efectul poate fi diferit în miocardul alterat structural sau funcţional şi nu ţine seama de faptul că medicaţia antiaritmică poate fi în mod egal proaritmică.
- Şi, mai ales, clasificarea este incompletă şi rigidă, nepermiţând inserarea unor molecule cu acţiuni diferite sau multiple (adenozina, vernakalant, digoxin etc.).

Efectele erorii conceptuale ale acestei clasificări se găsesc şi în rezultatele şi, mai ales, în morala studiului CAST *(Cardiac Arrhythmia Supression Trial)* în care pacienţi post-infarct trataţi pentru extrasistole ventriculare (marker pentru moartea subită cardiacă) cu noile antiaritmice encainida, flecainida şi, ulterior, moricizina au avut mortalitate mai mare decât gru-

pul placebo, ceea ce a impus întreruperea precoce a studiului. In 1991 a fost propus un algoritm complex bidimensional şi elastic - *Gambitul sicilian*[6], care permitea evaluarea oricărei molecule cu virtuţi antiaritmice din perspectiva electrofiziologică (ţinta de acţiune, kinetica de eliberare, specificitatea pentru ţintă), dar şi efectul clinic şi electrocardiografic. Receptat iniţial negativ de către practicieni din cauza complexităţii lui, acest algoritm este utilizat la acest moment pentru caracterizarea clinică a oricărui nou medicament antiaritmic. Concepţia esenţială a *Gambitului Sicilian* constă în găsirea *"parametrului vulnerabil"* structural sau functional al aritmiei ca obiect al tintei terapeutice. În acest mod terapia empiri ă şi axată pe medicament rezultată din aplicarea clasificării SVW este transformată într-o acţiune condusă fiziopatologic şi ţintind aritmia specifică a pacientului (Figura 3).

TAVNR), utilizarea unui blocant de canal calcic L se adresează acestui parametru vulnerabil; similar, într-un tip de tahicardie cu originea la nivelul tractului de ejecţie al ventriculului drept prin mecanism de *triggered activity* şi dependentă de cAMP, adenozina reprezintă ţinta terapeutică.

Pentru multe aritmii mecanismul este insuficient cunoscut; în acest caz terapia rămâne empirică şi coordonată, în principal, de siguranţa AAD. De menţionat că patologia cardiacă atrage după sine un complex proces de remodelare electrofiziologie şi proteomic, care creşte suceptibilitatea aritmică şi rezistenţa la terapia AAD. Direct sau indirect, toate medicamentele antiaritmice clasice scad performanţa cardiacă (cu o moderată excepţie pentru amiodaronă). Acest efect este complex, depinde de proprietăţi farmacocinetice directe ale AAD (de exemplu *use-dependence)* sau efecte indirecte

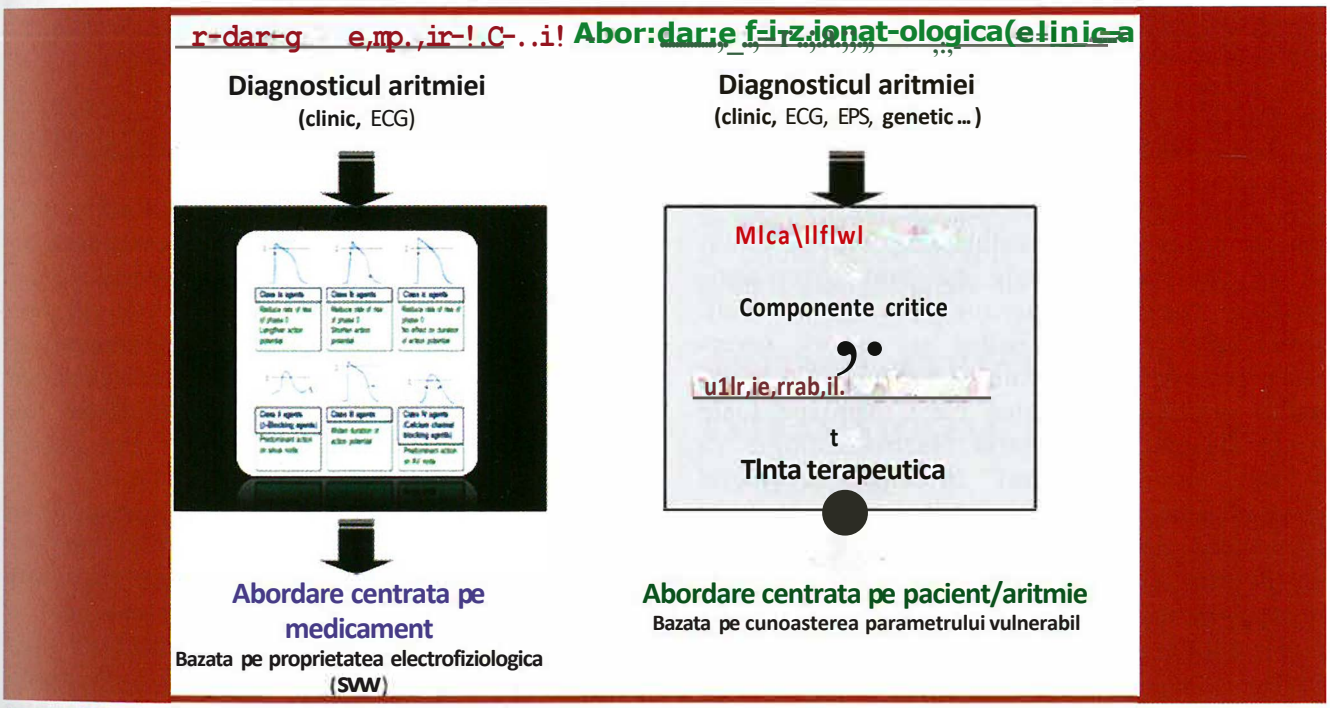


Figura 3. - Diferenţa de abordare a terapiei farmacologice în aritmii, considerând clasificarea SVW şi conceptul Gambitului Sicilian.

Spre exemplu, într-o aritmie dependentă pentru perpetuare de curentul de calciu (ex. (anularea efectului Bowditch); clinicianul trebuie să cântărească foarte atent decizia tera-

TABELUL 1.

Clasa	Medicament	Canal Blocat			Receptor blocat			Alte acţiuni	APD	EC				
		Na	C "	K	Q	8	M2				LVF	FC	ECE	
IA: Idlermediate offset kinelics	Ajmaline	eA							t	ort PR. t QRS. QT and JT	0/J.	Ol+	O	e
	Qbenzoline	eA	O	e			O		t	t PR, QRS andQT	J	O	O	O
	Disopyramida'	• A		O			O		t	J.,t PR. Î QRS. QT and JT	J	M		O
	Pisacaiilde	• A							î	f PR, QRS and QT	(>IJ.	O	O	O
	f'roc.ulamide[1]	• •		O					t	ort PR, t QRS, QTand JT	J	Ol+	G	O
	Qundinel	e A		O	O		O		t	-1,/f PR, t QRS, QT and JT	O	M	O	
1B Fast offset kinetia;	L.Idocainel	Ol							↓	0/J.QT. J, JT	O	O	O	O
	Mexiletine	Ol							J	0/J. QT. J JT	O	O	O	O
	Plieoytoln	Ol							↓	O	O	O	O	O
IC: slow o!Mt kinetics	Flecalnide	.A							Olt	t PR, QRS and QT	J	0/J.	O	
	Propafeoone'		O			O			ort	Î PR, QRS and QT	J	Ol!.	O	
I	Atenolol, Carvedilol Esmolol. Me1oprolol Na<lolol. Procranolol								↓	ÎPR, OIL QT	1	j.	O	O
III	Amiodarone'	O	©	0	G	O			t	tPR, ORS, OTandJT	O	J.		O
	Dronedarone	O	©	©	O	O		S	t	t PR. QRS, QT and JT	(1-1,	J	O	O
	Dofelide			. 1 .					t	OPR, t QT and JT	O	O	O	
	Ibutiide	Ol_		Ol,,					t	0,-1, PR, î QT and JT	O	1	O	
	Sotalol			ei,,					t	f PR, QT andJT	J	J	O	
IV	Oilbaiem		©						↓	ÎPR	J	J.	O	O
	Ve,apami'								;	t PR	1	J	O	O
V	Adenos.ne							OIK....	t	tPR	O	M	©	©
	AlmmM										O	t	@	O
	D,goxin						O	• Na·/[redacted]TPase		ÎPR.J.JT	ţ	J	G	
	Ivabradine							Arllianoin.al			O	O	O	®
	Ranolazi'le	O •i....		Ol,,				Antiaoginal	î	ÎQTandJT	O	O	O	O
	Vemakalant	Ol		O		e					0	O	O	e

piei farmacologice aritmice la un pacient la risc de instabilitate hemodinamică. Trebuie amintit că medicamente care nu sunt strict antiaritmice *(upstream therapy)* pot avea virtuţi antiaritmice prin prevenirea şi, uneori, reversarea remodelării (statinele, blocante ale sistemului renină-angiotensină etc.). Aproape toate AAD clasice se comportă electrofiziologie ca o "sabie cu două tăişuri" în sensul că efectul electrofiziologie este concomitent antiaritmic şi proaritmic. De exemplu, un blocant de canal de potasiu (clasa III SVW) va avea în fibrilaţia atrială virtuţi antiaritmice prin prelungirea duratei potenţialului de acţiune, dar, în acelaşi timp, poate favoriza aritmia prin efectul de *trigger,* crescând şansa apariţiei de postdepolarizări precoce. Un blocant de canal de sodiu, utilizat în aceeaşi tulburare de ritm, are virtuţi antiaritmice opunându-se scurtării duratei potenţialului de acţiune şi genezei de postdepolarizări tardive, dar este proaritmic prin favorizarea conducerii lente şi neomogene.

Siguranţa AAD, criteriul primordial de selecţie în practica clinică, depinde atât de proprietăţile farmacocinetice ale medicamentului (adică de modul în care este influenţat metabolismul acestuia), cât şi de proprietăţile farmacodinamice (adică de modul în care medicamentul poate influenţa organismul). Cele două proprietăţi sunt esenţiale şi pentru caracterizarea interacţiunii AAD cu alte medicamente. Este dincolo de obiectul acestei scurte secţiuni detalierea acestor aspecte care pot fi găsite în publicaţii recente[7], prezentând aici doar câteva aspecte practice. AAD sunt medicamente care, administrate oral, au o absobţie rapidă, dar biodisponibilitatea unora este afectată de un pasaj iniţial extensiv; astfel, dacă majoritatea acţionează în 1-3 ore, digoxinul nu atinge un vârf plasmatic decât după 5-6 ore,

iar amiodarona <lupa 6-8 ore. Biodisponibilitatea AAD este influenţată de rnicrobiom (absorbţia digoxinului este dependentă de flora intestinală) sau de calitatea dietei (absorbţia dronedaronei creşte semnificativ cu alimentaţia grasă). AAD injectabile ating nivelul terapeutic plasmatic în 2-5 minute. Clinicianul trebuie să aibă noţiuni sumare şi privind distribuţia, biotransformarea şi eliminarea AAD. De exemplu, amiodarona orală atinge nivelul de echilibru în câteva săptămâni din cauza distribuţiei multicompartimentale. Procainamida, ca şi alte AAD, suferă o biotransformare hepatică într-un produs activ *(N-acetil procainamida NAPA)* care poate prelungi periculos durata potenţialului de acţiune în caz de acumulare. Lidocaina administrată intravenos este rapid metabolizată hepatic, cu un scurt timp de înjumătăţire; în situaţia pacientului vârstnic sau în şoc cardiogen, produsul se acumulează, cu efecte toxice hemodinamice şi nervoase. Metabolizarea rapidă hepatică explică şi necesitatea unei perfuzii de întreţinere după doza de încărcare. Eliminarea renală a unor AAD determină precauţii speciale la pacienţii cu boală cronică de rinichi, care riscă acumularea periculoasă a medicamentului (digoxin, flecainidă, sotalol, propafenonă ş.a). Digitoxina se elimină aproape exclusiv hepatic şi, de aceea, este preferată în unele ţări europene. Subliniem că AAD sunt medicamente cu *"interval terapeutic îngust"*, ceea ce înseamnă că trecerea de la doza noneficientă la cea toxică se produce pe un spectru mic de doze. Acest lucru trebuie luat în considerare şi la trecerea de la un produs generic la altul, asigurându-ne de bioechivalenţa produselor respective.

Interacţiunile medicamentoase ale AAD sunt multiple, ţinând de substratul comun de metabolizare (majoritatea prin izoenzimele CYP450) şi de efectul inductor sau inhibitor, ca şi de interferenţa cu P-glicoproteina (P-gp).

Aşa cum s-a menţionat, AAD clasice sunt imperfecte şi grevate de o rată mare de efecte adverse şi intoleranţă. Noi molecule sunt în curs de investigare, mai ales pentru fibrilaţia atrială. Acestea sunt caracterizate de o ţintă moleculară critică pentru mecanismul aritmiei şi de un grad sporit de siguranţă datorat specificităţii atriale, ca şi riscului mic torsadogenic. Între moleculele promiţătoare se numără blocanţii de TASK-I (membru al familiei *two-pore domain K current* - K2P), blocanţi ai curentului dependent de acetilcolină (IAcH) abundent în atriul fibrilant, o gamă largă de molecule care interferă cu metabolismul intracelular al calciului şi cu stabilizarea receptorilor ryanodinici şi, mai nou, molecule interferând cu semnalele profibrotice şi proinflamatorii celulare[8].

TERAPIA ANTIARITMICĂ INTERVENŢIONALĂ

Metodele nonfarmacologice de tratament al aritmiilor cardiace cuprind **ablaţia,** bazată pe aplicarea de energie la nivelul unor zone limitate din miocard pentru producerea de leziuni ireversibile care să împiedice geneza şi perpetuarea unei aritmii cardiace şi **implantul de dispozitive electronice de ritm** (stimulatoare, defibrilatoare cardiace). Obiectivele, indicaţiile şi tehnicile de terapie intervenţională pentru aritmii sunt detaliate în capitolele dedicate.

ARITMII ATRIALE

EXTRASISTOLELE ATRIALE

Mecanism

Extrasistolele atriale (ESA) se produc de obicei prin microreintrări, prin activitate declanşată ("triggered") şi prin automatism anormal. Majoritatea acestor mecanisme presupun o legătură de dependenţă cu bătaia sinusală precedentă, motiv pentru care intervalul de cuplaj al ESA este fix sau aproximativ fix. Mai rar pot apărea ESA cu intervale de cuplaj foarte variabile, aceasta presupunând o protecţie a focarului extrasistolic prin bloc de intrare (parasistolie).

Electrocardiograma

ESA pot fi *monofocale* sau *polifocale, nesistematizate* (adică apar după un număr aleator de complexe normale) sau *sistematizate* (în bigeminism, trigeminism sau cuadrigeminism), *izolate* sau în fenomene *repetitive* (dublete sau triplete). ESA se caracterizează printr-o undă P precoce diferită ca morfologie de unda P sinusală. Intervalul PR poate fi normal, crescut sau alungit în funcţie de distanţa faţă de NAV a focarului ectopic şi proprietăţile NAV. Dacă ESA este foarte precoce, poate fi blocată în sistemul de conducere AV. Complexul QRS care urmează extrasistolei este normal sau cu aberanţă de conducere în funcţie de precocitatea ei şi proprietăţile funcţionale ale sistemului His-Purkinje. Morfologia ESA poate da indicaţii asupra locului de origine (vezi capitolul TA).

Tratament

Pacienţii asimptomatici nu necesită tratament. Dacă ESA sunt frecvente se efectuează screening atât pentru identificarea unei eventuale boli cardiace sau noncardiace cât şi pentru depistarea unei cardiomiopatii aritmice. Pentru pacienţii oligosimptomatici fără afectare cardiacă structurală se indică eliminarea factorilor favorizanţi uzuali mai ales a celor care determină simptomele, pacienţii fiind informaţi asupra naturii benigne a ESA. Când ESA apar pe fondul unei boli cardiace ele pot regresa după tratamentul acesteia.

Pentru cei intens simptomatici după măsurile menţionate, opţiunile sunt *tratamentul medicamentos* şi *ablaţia.* Ca tratament medicamentos de primă intenţie sunt betablocantele în doze progresiv crescute. Acestea reduc simptomele chiar fără scăderea numărului de ESA, sau pot scădea numărul de ESA mai ales dacă acestea sunt favorizate de tonusul adrenergic. Când betablocantele nu sunt eficiente se pot utiliza medicamente antiaritmice de clasă Ic sau III. Deşi acestea sunt eficiente, utilizarea trebuie să ţină cont de raportul beneficiu/risc având în vedere în primul rând efectele lor secundare.

Ablaţia este indicată la pacienţi simptomatici fără răspuns la tratamentul medicamentos şi la cei cu cardiomiopatie aritmică. Folosind tehnicile actuale rata succesului este mare dar indicaţia trebuie să ţină cont şi de raportul beneficiu/risc mai ales la procedurile interesând atriul stâng.

TAHICARDIA SINUSALĂ

Tahicardia sinusală (TS) este cea mai frecventă abatere de la ritmul normal, iar în majoritatea cazurilor nu are conotaţie patologică, ci adaptativă. Definirea TS este îngreunată de faptul că limitele ritmului sinusal normal (60-100 bpm) sunt stabilite arbitrar, o frecvenţă în afara acestor limite nefiind necesar "anormală". În înţelegerea mecanismului şi semnificaţiei TS, două elemente trebuie reţinute: nodul sinusal (NS) este o structură puternic inervată şi protejată electrofiziologie de ţesutul miocardic din jur, iar anatomic este o structură superficială subepicardică irigată de o singură arteriolă situată pe faţa posterolaterală a atriului drept. Se poate deduce, astfel, că NS este sub o puternică influenţă exogenă determinată de balanţa neurovegetativă, de proximitatea cu pericardul şi de funcţionalitatea arteriolei care străbate nodul (faţă de care NS se comportă ca o adventice). Nu este, aşadar, greu de înţeles de ce în pericardite sau în reumatismul articular acut ne întâlnim cu tahicardii sinusale persistente, de ce în cazul oricărei situaţii caracterizate prin creşterea tonusului simpatic avem tahicardie sinusală, de ce există o variaţie respiratorie a ritmului sinusal, sau de ce obstrucţia proximală a coronarei drepte se poate însoţi de tulburări de ritm sinusal (mai des bradicardie decât tahicardie). În majoritatea cazurilor TS este adaptativă şi compensatorie. Acest ultim termen trebuie înţeles cu o conotaţie fiziologică specială: compensarea are loc atunci când pentru fiecare scădere de timp diastolic prin creşterea frecvenţei creşte corespunzător şi forţa de contracţie *(fenomenul Bowditch).* Acest mecanism compensator este diminuat sau abolit în insuficienţa cardiacă. Fiind reactivă în majoritatea

cazurilor, tahicardia sinusală nu se combate direct, ci se analizează ca marker al fenomenului care a produs-o şi care necesită tratament.

În câteva circumstanţe infrecvente, tahicardia sinusală nu este compensatorie sau adaptativă. Unul din aceste cazuri este POTS *(Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome),* un sindrom care intră în categoria intoleranţei ortostatice, afectează mai frecvent femei tinere şi se caracterizează prin creşterea frecvenţei sinusale cu 30-40 de bătăi în ortostatism, în lipsa hipotensiunii sinusale, ducând la astenie şi rareori la sincopă. Unii pacienţi au anomalii genetice ale beta-receptorilor. Un alt exemplu este reprezentat de *tahicardia sinusală inadecvată* în care creşterea frecvenţei cardiace nu poate fi explicată prin nevoi metabolice. Şi în acest caz majoritatea pacienţilor sunt femei, mereu simptomatice, cu simptome oscilând între palpitaţii, dispnee, astenie, dureri toracice sau ameţeli. Durata afecţiunii este de luni sau ani. Natura bolii este insuficient precizată, intrând în discuţie hiperreactivitatea NS, hipersensibilitatea beta-receptorilor, sau imbalanţa neurovegetativă. Caracteristic, aritmia este exclusiv diurnă (ceea ce permite diagnosticul diferenţial rapid) şi duce rar la tahicardiomiopatie din cauza variabilităţii păstrate a ritmului sinusal. Terapia cu *beta-blocante* sau *ivabradină* este eficientă, dar, în unele cazuri, terapia farmacologică este ineficientă iar rezolvarea problemei impune *terapia ablativă.*

O formă specială şi rară de tahicardie care se aseamănă cu tahicardia sinusală este tahicardia reintrantă sinusală, o tahicardie paroxistică (debut şi sfârşit brusc) care utilizează reţeaua perisinusală ca substrat pentru reintrare şi are toate caracterele electrofiziologice ale aritmiilor reintrante. Pacienţii sunt rareori simptomatici, iar terapia de elecţie, acolo unde se impune pe criterii simptomatice, este cea ablativă.

TAHICARDIA ATRIALĂ FOCALĂ

Mecanism

Tahicardiile atriale (TA) focale sunt aritmii cu origine într-o zonă restrânsă din atrii (convenţional mai mică de 2 cm^2) situată în afara nodului sinusal sau atrioventricular. Sursa activării atriale apare fie prin *modificarea automatismului* (automatism anormal, postdepolarizări) fie prin *microreintrare locală,* preferenţial în anumite zone ale căror proprietăţi favorizează aritmogeneza (crista terminalis, venele pulmonare, inelele atrioventriculare, sinusul coronar şi septul interatrial). Spre deosebire de macroreintrări, propagarea depolarizării se face centrifug şi discontinuu, atriile fiind activate numai pe o perioadă scurtă a ciclului aritmiei. Supraîncărcarea atrială, modificări anatomice ale atriilor inclusiv intervenţii de ablaţie sau chirurgie, modificarea electrofiziologiei atriale prin efectul unor medicamente sau situaţii patologice (hipoxie, diselectrolitemii) sunt factori favorizanţi ai TA9.

Electrocardiograma

Caracteristic pentru TA focală sunt unde P cu o morfologie diferită de cea sinusală, separate de linie izoelectrică. Undele P preced complexele QRS, cu care se găsesc în relaţie 1: 1 cu excepţia unor forme de TA rapide în care poate să existe un grad de bloc AV. Ritmul atrial este regulat, dar în formele prin automatism poate exista o accelerare la debutul accesului şi o încetinire la sfârşit (fenomenul de warming-up). Intervalul PR depinde de frecvenţa tahicardiei şi de conducerea AV, dar de obicei tahicardia este de tip RP >PR. Frecvent intervalul PR este mai lung decât cel in ritm sinusal, în unele cazuri unda P putând fi chiar mascată în complexul QRS-T precedent. Variaţia intervalului RP, precum şi variaţia intervalului RR dependentă de cea a intervalului PP sunt argumente în favoarea unei TA, în timp ce oprirea tahicardiei cu o extrasistolă ventriculară sau cu o undă P neurmată de QRS sunt argumente împotriva unei TA IO_ Loca-

lizarea originii TA se bazează pe morfologia undei P, cele mai utile derivaţii fiind V1 şi aVL respectiv derivaţiile inferioare [11].

- unda P pozitivă sau bifazică negativ-pozitivă în V1 şi negativă sau izoelectrică în aVL sugerează origine atrială stângă;
- unda P negativă sau bifazică pozitiv-negativă în V1 şi pozitivă sau bifazică în aVL sugerează o origine atrială dreaptă;
- când unda P este pozitivă în derivaţiile inferioare originea este superioară, ca la majoritatea TA din venele pulmonare, iar când este negativă în derivaţiile inferioare originea este inferioară.

Tratament

Tratamentul acut este ghidat de toleranţa hemodinamică şi simptome, factorii favorizanţi trebuind corectaţi în paralel cu tratamentul aritmiei.

Manevrele *vagale* pot fi încercate iniţial fn toate cazurile, dar eficienţa lor este redusă. In toate cazurile, dar mai ales când diagnosticul nu e sigur, se poate administra iniţial *Adenozină* 6-18 mg bolus care poate converti o parte din TA (cele prin activitate declanşată), poate opri tranzitor TA (cele prin automatism) sau poate ajuta la precizarea diagnosticului când tahicardia nu se opreşte prin evidenţierea activităţii atriale pe perioada blocului AV tranzitor.

Pentru TA stabile, de primă intenţie este administrarea de *betablocante* (Metoprolol 2,5-5 mg iv în 1O min, eventual repetat de 2 ori la 1O min) sau de *blocante ale canalelor de calciu* (Diltiazem 0,25 mg/kg iv în 2 min, apoi pev cu 5-10 mg/h). Acestea fie opresc tahicardia, fie scad convenabil frecvenţa ventriculară. Când betablocantele sau blocantele de canale de calciu nu sunt eficace sau nu se pot administra, alternativele sunt *amiodarona* sau *jlecainidalpropafenona* administrate iv. Pentru TA instabilă hemodinamic este indicată *conversia electrică* [12].

Tratamentul cronic are ca scop ameliorarea simptomelor şi prevenţia dezvoltării/agravării tahicardiomiopatiei, prin scăderea frecvenţei TA sau prin profilaxia recurenţelor.

Pacienţii asimptomatici, sau cu simptome uşoare şi rare, care au funcţie cardiacă bună, nu necesită tratament. Pacienţii cu episoade scurte şi rare, oligosimptomatici, pot fi trataţi numai în episodul aritmic cu betablocantele sau blocantele de canale de calciu. Pentru pacienţii cu crize frecvente sau cu forme incesante, sau/şi cu cardiomiopatie aritmică este recomandată *ablaţia* de primă intenţie. Ca alternativă la ablaţie pot fi încercate betablocantele sau blocantele de canale de calciu ca şi primă alegere; antiaritmicele din clasa Ic sunt preferate la tineri fără boală cardiacă structurală, iar Amiodarona în cazul fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng scăzută [12].

FLUTTERUL ATRIAL

Flutter-ul atrial (FIA) este definit ca o aritmie atrială cu o frecvenţă între 240-350/min, caracterizată ECG de lipsa liniei izoelectrice între undele de flutter în cel puţin o derivaţie. Frecvenţa ventriculară este de obicei rapidă, ritmul ventricular fiind regulat sau neregulat în funcţie de modul în care se face conducerea atrioventriculară.

Mecanismul FIA este cel de macroreintrare, după localizarea circuitului fiind descrise două tipuri, dependente de istmul cavo-tricuspidian (ICT) şi respectiv non-istmdependente. Termenul de FIA tipic nu se referă la aspectul electrocardiografic ci la mecanism, fiind rezervat pentru reintrările dependente de ICT care se produc pe un circuit peritricuspidian, iar termenul de flutter atipic este rezervat pentru FIA non-istmdependent [12].

În **FIA tipic** circuitul de macroreintrare este localizat în atriul drept (AD), fiind favorizat atât de existenţa unor bariere anatomice (inelul tricuspidian, vena cavă superioară, vena cavă inferioară), cât şi de existenţa unei zone de bloc funcţional (crista terminalis pe peretele posterolateral al AD). Depolarizarea se propagă pe peretele anterolateral al AD, prin ICT, pe septul interatrial şi (de obicei) pe tavanul AD anterior de VCS. ICT este zona critică a

reintrării având conducere lentă, spre deosebire de celelalte componente ale circuitului. Sensul activării este cel mai frecvent antiorar. Există şi alte FIA istmodependente, mult mai rare, în care este implicat ICT dar circuitele sunt diferite. Au fost descrise: *flutter-ul intraistmic* în care circuitul este cantonat la ICT, *flutter-ul parţial istmic* în care circuitul scurtcircuitează o parte din istm, iese din ICT posterior, trece printre VCI şi ostiumul sinusului coronar, preluând apoi circuitul clasic pe septul interatrial, tavan şi peretele antero-lateral, şi reintrarea tip *lower loop* în care circuitul se produce în jurul orificiului venei cave inferioare [13].

FIA atipice pot avea circuitul în AD sau în AS şi sunt de obicei post-chirurgicale sau post-ablaţie, mai rar spontane. *FIA atipice atriale drepte* sunt dependente de prezenţa unor cicatrici spontane, care sunt localizate preferenţial pe peretele lateral şi apar în supraîncărcări atriale cronice sau în cardiomiopatii. Cel mai frecvent însă acestea sunt post chirurgicale, fiind favorizate fie de cicatrici post-atriotomie (care acţionează ca o barieră anatomică) fie de *patch-urile* atriale utilizate pentru corecţia defectelor de sept interatrial.

FIA atipice atriale stângi apar, cel mai frecvent, după ablaţia FA sau operaţia Maze. Când apar după ablaţie, localizarea circuitului este în apropierea liniei de bloc din jurul venelor pulmonare (dacă aceasta prezintă discontinuităţi), în jurul inelului mitral (flutter perimitral) sau în jurul venelor pulmonare (flutter dependent de tavan). Cele mai frecvente localizări ale circuitelor spontane în AS sunt în jurul inelului mitral, al venelor pulmonare sau al fosei ovale pe septul interatrial.

Electrocardiograma

Aspectul de flutter tipic antiorar se caracterizează prin prezenţa unor unde de flutter "F" negative şi asimetrice în derivaţiile inferioare, cu panta descendentă mai lentă şi cea ascendentă mai rapidă, reproducând aspectul de "dinţi de fierăstrău", fără linie izoelectrică. În derivaţiile DI şi aVL activitatea atrială este hipovoltată, iar în V1 undele de flutter sunt isoelectric - pozitive şi devin negative spre derivaţiile precordiale stângi. FIA tipic orar poate avea un aspect cvasi "în oglindă" faţă de cel comun, cu unde "F" pozitive (de multe ori acestea au şi o incizură caracteristică) şi fără linie izoelectrică în derivaţiile inferioare şi cu unde "F" negative în V1. FIA atipice prezintă aspecte ECG variabile în funcţie de locul în care se produce reintrarea. Datorită activării nodului AV în mod "omogen" (tot timpul din aceeaşi direcţie), conducerea ventriculară este adesea regulată, într-un raport fix, tipic de 2:1, 3:1 sau 4:1. Conducerea 1:1 este şi ea posibilă, mai ales atunci când frecvenţa circuitului de flutter este redusă prin administrarea de medicamente antiaritmice din clasa Ic sau HI. Mai ales în cazul antiaritmicelor din clasa Ic, deprimarea conducerii în sistemul His-Purkinje poate duce la un bloc de ramură dependent de frecvenţă, ridicând probleme importante de diagnostic diferenţial cu tahicardiile ventriculare.

Tratament

Tratamentul acut. Principial sunt valabile aceleaşi concepte terapeutice ca şi în FA. Conducerea ventriculară rapidă din FIA face însă ca această aritmie să provoace adesea o mai mare deteriorare hemodinamică iar controlul frecvenţei ventriculare să fie mult mai dificil. Eficacitatea medicamentelor antiaritmice, atât în conversia la ritm sinusal cât şi în controlul de frecvenţă este limitată, motiv pentru care *conversia prin şoc electric* este atitudinea terapeutică preferată în majoritatea situaţiilor [14]. O alternativă o poate constitui *stimularea atrială rapidă endocardică* (îndeosebi la pacienţii cu dispozitive de ritm implantate) sau transesofagiană care, fie poate converti FIA la ritm sinusal, fie îl transformă în FA pentru care controlul de frecvenţă este mult mai facil.

Tratamentul cronic. Sunt valabile de asemenea aceleaşi concepte ca şi în FA, inclusiv necesitatea anticoagulării pentru prevenţia accidentelor cardioembolice. Antiaritmicele de clasa Ic nu sunt contraindicate, dar ar trebui evita-

TABELUL 2. **Factori de risc pentru FA**

Caracteristica de risc	Factori de risc (exemple)
Demografici	Vârsta î, gen, etnicitate, status socioeconomic i
Socio-comporta-mentali	Fumat, alcool, sport competi-ţional, inactivitate fizică
Medicali generali	Obezitate, status longilin, hiper-tensiune, dislipidemie, diabet, BPOC, sindrom somn-apnee, dis-funcţia tiroidiană
Patologia cardiovasculară	Valvulopatii, boli congenitale, insuficienţa cardiacă, boala car-diacă ischemică
Ateroscleroza subclinică	Calcificare coronariană, modifi-carea IMT
Aritmogenici	PR lung, sindrom WPW, boala de nod sinusal
Genetici	Polimorfisme individualizate GWAS, istoric familial, sindro-mul QT scurt
Inflamatori	PCR, fibrinogen, autoimunitate, diferiţi biomarkeri
Varia	Poluare, sepsis, factori psiholo-gici

BPOC: bronhopatia obstructivă cronică, *IMT:* indi-ce media-intima carotidian, *GWAS:* genomic wide association studies, *PCR:* proteina C reactivă.

te datorită riscului de conducere l: *1;* din acest motiv, atunci când ele se utilizează este nece-sară asocierea unui dromotrop negativ. În FIA istmic, *ablaţia transcateter* a istmului cavotri-cuspidian este simplă şi înalt eficientă, motiv pentru care este atitudinea terapeutică de primă intenţie pentru prevenţia recidivelor. Întrucât frecvent FIA apare asociat cu FA, este de dis-cutat individual dacă succesul ablaţiei scuteşte de necesitatea anticoagulării orale de lungă durată.

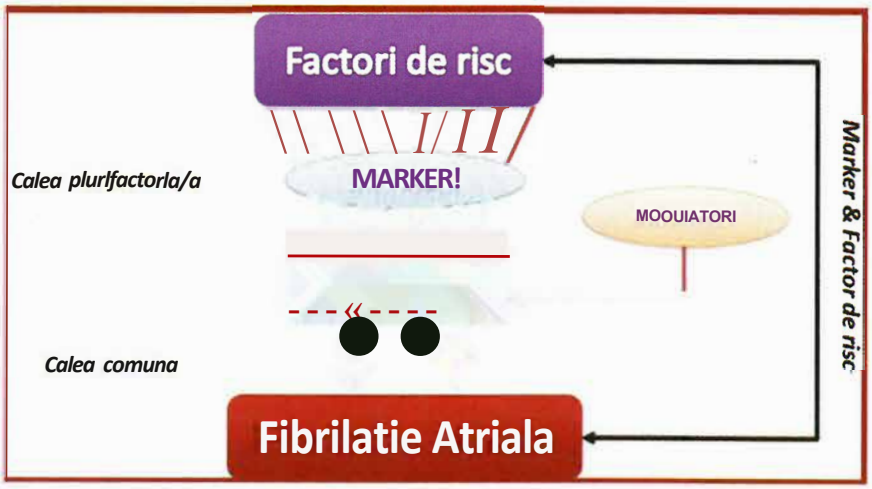


Figura 4. - Fibrilaţia atrială ca marker şi ca factor de risc în pato-logia cardiovasculară.

FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Epidemiologie

Prevalenţa fibrilaţiei atriale (FA) este de 2-4% în populaţia adultă, cu o estimare a creş-terii de peste 2 ori, în principal din cauza creşterii speranţei de viaţă. În 2016 s-au înre-gistrat peste 43 de milioane de pacienţi cu FA sau FIA la nivel mondial, iar riscul de FA la o vârstă medie de 55 de ani este 1 din 3. FA este mai prevalentă la bărbaţi, dar riscul creşte proporţional cu acumularea factorilor de risc (Tabelul 2).

FA nu este propriu-zis o boală, ci, mai degrabă, un sindrom aritmic cu un fenotip electrocardiografic comun. Geneza ei presupu-ne o cale plurifactorială care duce la remode-larea (electrică, funcţională, structurală) a sub-stratului şi o cale comună prin care FA se auto-întreţine remodelând substratul (*"atrial fibrillation begets atrial fibrillation"*). În acest mod fi-brilaţia este concomitent un mar-ker (martor), dar şi factor de risc (cu virtuţi cauzale) pentru patologia cardiovasculară[15] (Fi-gura 4).

Diversificarea înţelegerii FA de la o aritmie izolată la încă-drarea ei contextuală în patolo-gia atrială, înţelegerea faptului că riscul trombo-emboligen al FA nu este independent de patologia atrială asociată, demonstrarea că FA este, deopotrivă, cauză şi efect de patologie atrială au dus

la crearea unui nou concept holistic, acela de *Cardiomiopatie Atrială*.

FA creşte mortalitatea globală de aproape 2 ori (legat, mai ales, de comorbiditatea cardiacă asociată şi de accidentul ischemic cerebral - AJC), creşte riscul de AIC de 5 ori (în forma non-valvulară), fiind responsabilă de o treime din AIC şi de cel puţin unul din IO AIC criptogenice. Există o relaţie biunivocă cu insuficienţa cardiacă, o treime din pacieţii cu insuficienţă cardiacă fiind în FA. De asemenea, FA reprezintă un factor de risc pentru deficienţa cognitivă, existând un risc dublu de infarct cerebral silentios fată de cei fără aritmie. În plus, încărcătura so ială a fibrilaţiei atriale este importantă, în 2/3 din cazuri fiind alterată calitatea vieţii, iar între lO şi 40% din pacienţii cu FA se internează anual, fiind cea mai frecventă cauză aritmică de spitalizare. Incidenţa şi prevalenţa reală a fibrilaţiei atriale este greu de apreciat deoarece majoritatea episoadelor iniţiale de FA sunt asimptomatice, ca şi cea mai mare parte a celor recurente[16]. Mai mult decât atât, simptomatologia FA este nespecifică (palpitaţii, dispnee, ameţeli, tulburări de somn), făcând dificil diagnosticul clinic în lipsa unei monitorizări sau a unui *screening* activ.

Clinic, FA a fost clasificată după mai multe criterii17 (Tabelul 3); trebuie, totuşi, menţionat că aceste clasificări au mai mult un caracter scolastic sau sunt destinate omogenizării criteriilor de includere în studii sau registre, decât unei descrieri a unor particularităţi mecanistice diferite.

TABELUL 3. **Clasificarea fibrilaţiei atriale**

TiP,ul	Caracteristica
Primul episod	Primul episod diagnosticat vreodată indiferent de durată sau simptomatologie; această entitate este necesară pentru a lăsa loc expectativei de *management* în funcţie de recurenţă şi/sau de contextul în care apare
Paroxistici	Orice FA care se converteşte spontan într-un termen (stabilit arbitrar) de 7 zile. Identificarea acestui tip presupune abstinenţa unei conversii medicale precipitate în situaţiile în care nu se impune
Persistenti	Reprezintă o FA convertibilă exclusiv medical (electric sau farmacologic) după cel puţin 7 zile de expectativă
Persistenti pe termen lung	Reprezintă, în fapt, o formă persistentă de peste l2 luni, dar la care se ia în considerare strategia de păstrare a ritmului sinusal
Permanentl/ *Cronici*	FA este acceptată de medic şi/sau de pacient fără încercarea de a fi convertită la ritm sinusal. Termenul ascunde, deci, o atitudine şi nu un mecanism, FA fiind, prin excelenţă o aritmie cronică/recurentă, motiv pentru care calificativul "cronic" ar trebui abandonat ca tautologic
Valvulari/non-valvulari	Termen născut pentru a diferenţia aritmia la pacientul cu sau fără stenoză mitrală moderat/severă sau valvă prostetică. Termenul pretează la confuzii şi ar trebui înlocuit cu clasificarea EHRA pentru prezenţa valvulopatiei la un pacient cu FA: tipul I (stenoza mitrală sau valva prostetică) şi tipul II (regurgitare mitrală, stenoza sau insuficienţa aortică)
Criptogenict1 (Lone AF)	Termen confuz şi îngustat prin decriptarea a noi mecanisme fiziopatologice ale FA

Termenii scriş, în italice nu sunt acceptaţi universal şi ar trebui, probabil, abandonaţi

Mecanismele FA

Mecanismul electrofiziologie de bază al FA este *reintrarea prin microcircuit jimcţional* (tip *leading circle Allessie).* Acest tip de circuit este generat, în principal, prin scăderea refractarităţii atriale. Iniţial, acest microcircuit este mai mare şi instabil, dar, ulterior, prin remodelări de canale ionice şi de substrat, circuitul "se sparge" în multiple microcircuite fiice dinamice, împărţind miocardul atrial ca un mozaic electrofiziologie pestriţ. Pentru a se genera microcircuitul iniţial este nevoie de doi factori: modificarea substratului şi declanşatorii *(trigger)18.* Aceştia din urmă, aşa cum a demonstrat Haîssaguerre în 1998, provin cel mai des de la nivelul venelor pulmonare; în

cazuri mai rare activitatea fibrilatorie este exclusiv *originară la nivelul venelor pulmonare* (focală - *driver).* Remodelarea substratului implică modificări maladaptative ale canalelor ionice şi fibroză şi este determinată prin mecanisme complexe şi heterogene dependente de factorii de risc descrişi în secţiunea anterioară. Aceştia pot genera nu numai semnale profibrotice şi proinflamatorii, favorizând înfia-

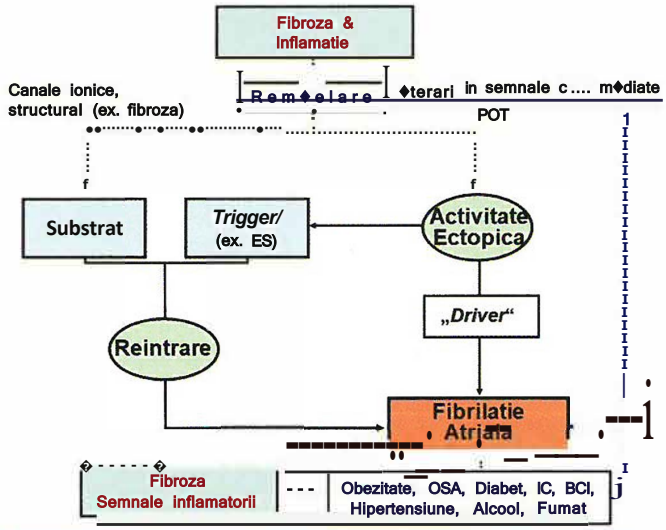


Figura 5. - Mecanismul FA. *PDT:* postdepolarizare tardivă; *OSA:* sindrom somn-apnee, *IC:* insuficienţa cardiacă; *BCI:* boala cardiacă ischemică; *ES:* extrasistole.

maţia, dar pot altera metabolismul calciului intra-celular cu favorizarea unor *triggeri* independenţi de venele pulmonare (de exemplu post-depolarizări tardive - POT). FA, *per se,* este capabilă să modifice substratul atât ionic, cât şi structural (fibrotic), dar şi să genereze *triggeri* prin modificarea ciclului calciului intracelular (Figura 5). Complexitatea şi intricarea mecanismelor patogenice ale FA explică natura cronică şi tendinţa de autoperpetuare a acestei aritmii.

În concepţia actuală FA trebuie concepută ca un element component al unei patologii intricate şi complexe care face din atriu o ţintă pentru factorii de risc, patologia cardiovasculară sau non-cardiovasculară, sau pentru anumite medicamente (chimioterapice). Atât perpetuarea aritmică, cât şi riscul tromboembolic sunt rezultanta comună a acestei patologii încadrată actualmente sub numele de *cardiomiopatie atria/ă* (Figura 6).

Terapia anticoagulantă în fibrilaţia atrială

Riscul de complicaţii tromboembolice şi, în special de AJC, reprezintă principala cauză tratabilă de mortalitate la pacienţii cu FA. Riscul emboliei cerebrale (care afectează unul din IO pacienţi vârstnici cu FA) este augmentat de faptul că AIC determinat de FA este mai sever ca invaliditate funcţională şi mortalitate decât cel determinat de alte etiologii. Introducerea medicaţiei anticoagulante orale antivitamina K (AVK) în a doua jumătate a secolului trecut a determinat o scădere a mortalităţii cu peste 60%. În studiile iniţiale aspirina a demonstrat şi ea moderate virtuţi protective, dar analizele recente au demonstrat că aspirina nu este capabilă să prevină AIC la pacientul cu FA fiind, în plus, grevată de un risc semnificativ de hemoragie digestivă. De aceea, actualmente, medicaţia antiplachetară nu are rol în prevenţia AIC din FA. Deşi cu un beneficiu notabil în

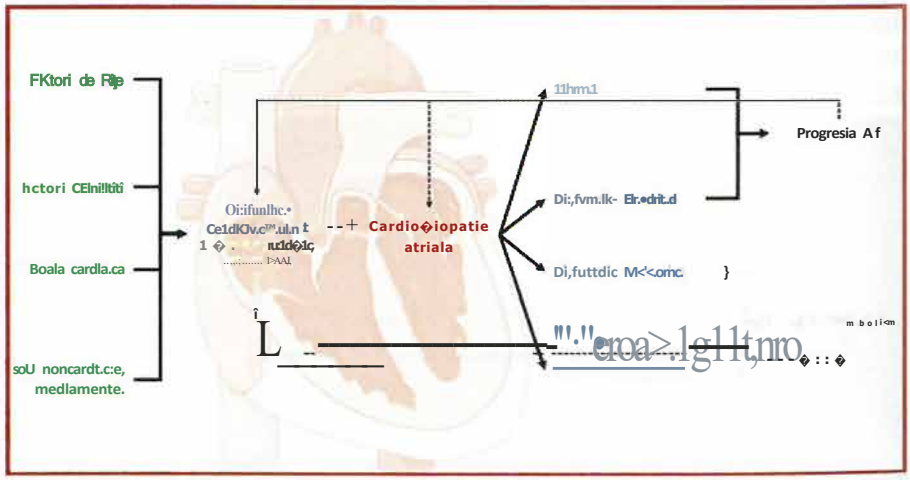


Figura 6. - Conceptul de cardiomiopatie atrială.

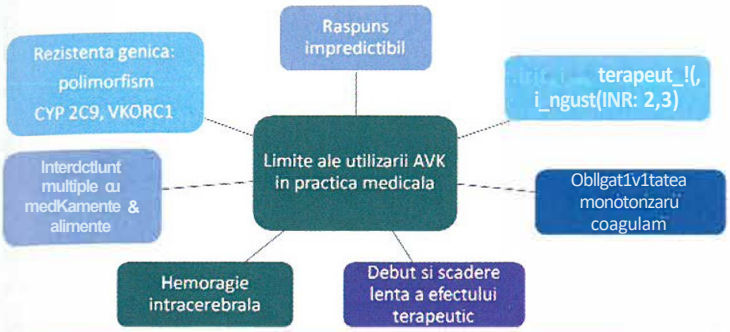


Figura 7. - Limitele terapeutice ale utilizării AVK.

peste 50 de ani de experienţă practică, AVK nu reprezintă o soluţie terapeutică ideală din cauza dificultăţii menţinerii constante a efectului biologic în limite terapeutice (INR: 2-3), dar şi a intervalului terapeutic îngust (adică a apropierii dintre doza suboptimală şi cea cu risc de hemoragie, în mod special cea cerebrală pentru care AVK reprezintă cea mai frecventă cauză iatrogenă de spitalizare)- Figura 7. Problemele sunt parţial rezolvate prin introducerea în practica clinică a anticoagulantelor non-antivitamina K *(NOAC)*. Cu toate acestea, NOAC nu înlocuiesc, deocamdată, definitiv utilizarea AVK în practică; anumite indicatii nu au fost translatate pentru NOAC (ste oza mitrală semnificativă, valvele metalice), există limitări de cost, iar anumiţi pacienţi (mai ales din regiuni cu "centre de coagulare" sau utilizând dispozitive de monitorizare - POC) reuşesc să controleze corespunzător terapia cu AVK *(timp în interval terapeutic - TIR* >70%). Descrierea detaliată a NOAC se găseşte în ghidul european publicat recent[19].

Introducerea NOAC în practică a însemnat o creştere a eficienţei antitrombotice cu o scădere de risc relativ de încă 20% (chiar dacă studiile până în prezent au fost intenţionate exclusiv demonstrării noninferiorităţii faţă de AVK), dar, mai ales cu un însemnat beneficiu pe siguranţă, cu scăderea notabilă a riscului de hemoragie majoră şi, mai ales, intracraniană. În plus, NOAC aduc câteva avantaje practice notabile: lipsa unor interacţiuni medicamentoase sau alimentare semnificative, dozaj fix, un debut de acţiune rapid, ca şi o eliberare de acţiune rapidă, lipsa necesităţii unei monitorizări a coagulării. Aceste avantaje trebuie luate în considerare cu prudenţă: rapiditatea de oprire a acţiunii face ca aderenţa pacientului la terapie să fie mai strictă decât la AVK (unde există o lungă remanenţă de acţiune), iar pacientul trebuie monitorizat periodic pentru funcţiile renală şi hepatică (Tabelul 4). În plus, doza neajustată poate fi discutabilă în anumite situaţii cum sunt extremele de greutate.

TABELUL 4. **Proprietăţile anticoagulantelor orale**

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Tinta	VKORCI	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	No	Yes	Nu	Nu	Nu
Biodisponibilitate (%)	100	7	80	60	62
Dozare	OD	BID	OD(BID)	BID	OD
Timp pana la *peak effect*	4-5 d	1-3 h	2-4 h	1-2 h	1-2 h
TI/2 (h)	40	14-17	7-11	8-14	5-11
Clearence renal ca medicament nemodificat(%)	-	80	33	27	SO
Monitorizare coagulare	Da	Nu	Nu	Nu	Nu
Interactiuni	Multiple	P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp

OD, od:ata/zi; BIO. Oe doua ori/Ei, P-t:P, P-e:lycoprotein; VKORCI, CI subunit of the vitamin Kepoxid• reducbH eniyme; 3A4, cytochrom P• 3A4 i•o•n,ym•.

Dabigatran şi Edoxaban au fost studiate randomizat pentru 2 doze diferite, în timp ce pentru Rivaroxaban şi Apixaban dozajul mai mic a fost predestinat unor subpopulaţii speciale. Eficienţa maximă antitrombotică se obţine la dozajul maxim şi, de aceea, utilizarea dozei mici, atunci când nu există o indicaţie specificată, reprezintă o atitudine improprie, demisivă. Mai jos sunt precizate indicaţiile pentru dozele de NOAC disponibile actualmente în România:

- **Dabigatran: 150 mg b.i.d.;** 110 mg b.i.d. în caz de:
  - o Vârstă >80 ani
  - o Risc mare de sângerare (HAS-BLED 23) - relativă
  - o CrCl 30-50 ml/min - relativă
  - o Utilizarea concomitentă de verapamil sau de amiodaronă
- **Rivaroxaban: 20 mg/zi;** 15 mg/zi în caz de:
  - o Risc mare de sângerare (HAS-BLED 23)
  - o CrCl 30-50 ml/min
- **Apixaban: 5 mg b.i.d.;** 2.5 mg b.i.d. în caz de 2 din 3:
  - o Vârsta >80 ani
  - o Greutate <60 kg
  - o Creatinina >1.5 mg/dL

Terapia anticoagulantă se administrează cu o pertinentă balansare a riscului tomboembolic faţă de cel hemoragic. Pentru aprecierea scorurilor de risc, scalele cele mai validate la acest moment sunt CHA2DSrVASc şi HAS-BLED (Figura 8). Clinicianul trebuie să diferenţieze riscul mic, mediu şi mare atât pentru embolism, cât şi pentru hemoragie. Pacientul cu scor CHA2DSrVASc = O (bărbaţi) sau 1 (femei) este la risc mic (0.78% risc anual) şi nu trebuie anticoagulat (şi nu va primi nici aspirină). Pacientul cu scor CHA2DSrVASc = I (bărbaţi) sau 2 (femei) este la risc intermediar (2% risc anual) şi majoritatea dovezilor actuale pledează pentru anticoagulare; pacienţii cu scor >2-9 sunt la risc înalt (8.8% risc anual), iar anticoagularea lor este imperios necesară. Un scor HAS-BLED = 3 implică un risc hemoragic crescut, *dar nu demisia de la terapia anticoagulantă* dacă aceasta are indicaţii; ajustarea factorilor de risc modificabili pentru hemoragie (ex. AINS, alcool, controlul TA) şi monitorizarea atentă a pacientului sunt măsurile care se impun. Evaluarea pacientului care are FA este mai importantă decât a aritmiei *per se.* Pacientul cu boală cronică de rinichi trebuie monitorizat periodic pentru valoarea ratei de filtrare glomerulară - RFG (calculată prin formula Cockroft în majoritatea studiilor). O RFG de 30-50 ml/min indică o nevoie de a scădea doza de dabigatran la 110 mg b.i.d (indicaţie relativă), de rivaroxaban la 15 mg şi de edoxaban la 30 mg, doza de apixaban rămânând nemodificată dacă nu există alte criterii de scădere. Sub 30 ml/min, dabigatranul este contraindicat, dar celelalte NOAC pot fi utilizate la doză mică. Indicaţia de anticoagulare la pacienţii cu RFG <15 ml/min este, încă, subiect de controversă; AVK par să aducă mai mult risc decât beneficiu, iar rolul NOAC nu este clar stabilit, existând, însă, argumente pentru apixaban în doza de 2.5 mg b.i.d.

Criterii CH4,DS,•VASc	Scor
CHF/LV dysfunction (Nuf ienla cardiaca)	1
Hypertensioo (hlpertens.ute)	1
AlJ• , *1s* yrs (V•◆"')	2
DiabE-tes meHilus (Olabel)	1
StrokemAJTE (AVCIAIT/emtx,1,e penfenc•)	2
Vascular d1sec1se (IM BAP placo Ao)	1
Age 65-74 yrs	1
Sex category (i•·· ,.,,,,,. gender) (sex feminin)	1

Criterii HAS-BLE0	Scor
H rtensu>e (TA.s> 160 mml-lg)	1
A.normala funcba renala sau hepauca (cate 1 pooct)	1or2
Stroke (AVC)	1
B;eeding (Sange-rar•:tStonc sau predispozme)	1
Lai.e INRs (e.g <60'li, TTR) (INR labil)	1
Elderty (vorsmic , 65 ani))	1
Orugs (medlc-am◆te) sau olcocl (Cale I punci: incllde an lachetare s, AINS)	t Of2

Figura 8.

O problemă specială este ridicată de pacientul cu FA vârstnic şi fragil, supus riscului de căderi; studiile au arătat că beneficiul adus de anticoagulare depăşeşte semnificativ riscurile, iar demisia de la anticoagulare se însoţeşte de un risc important embolie. În cazul unei terapii corecte cu anticoagulante orale şi, în special cu NOAC, hemoragiile sunt rare, în special cele majore. De cele mai multe ori ele răspund la manevre hemostatice obişnuite, în cazuri mai rare impunând-se utilizarea de plasmă proaspătă îngheţată (care necesită volume mari pentru corecţie), concentrat de factori protrombinici (trei sau patru componente) sau factor VII recombinant (care au dezavantajele disponibilităţii reduse şi ale preţului ridicat). În cazul AVK se utilizează tradiţional vitami-

na K, dar care nu este un real agent de reversibilitate (nu se opune direct cumarinicelor) şi are efect lent chiar şi în forma injectabilă. La acest moment dispunem de un agent de reversibilitate specific pentru dabigatran - Idarucizumab, un fragment Fab umanizat cu afinitate de peste 300 de ori mai mare pentru dabigatran decât trombina. Idarucizumabul, injectat în două doze consecutive la interval scurt, scoate dabigatranul "din joc", fără nici un fel de acţiune protrombotică şi are un efect consistent pe 24 de ore.

Utilitatea acestui agent este evidentă în cazul unor hemoragii majore sau la pacientul sub anticoagulant cu indicaţie chirurgicală de urgenţă. Antagoniştii direcţi de factor X activat (apixaban, rivaroxaban, heparine cu greutate moleculară mică) dispun de un agent de reversibilitate produs prin recombinarea genetică a factorului Xa, dar fără efect biologic, care concură pentru fixarea -xabanilor cu factorul Xa natural - Adexanet alfa. Acesta este indicat în terapia hemoragiilor majore şi are un timp de efect mai scurt decât Idarucizumab, necesitând administrarea în bol şi în perfuzie. În curs de punere pe piaţă există şi un agent de reversibilitate "universal" - Ciraparantag.

Pentru particularităţile de anticoagulare la pacientul cu FA în situaţii specifice (disfuncţie hepatică, pre- şi postoperator, în sindroame coronariene acute sau intervenţii coronariene percutane sau la pacienţii cu indicaţii pentru ablaţia FA) cititorul este îndreptat către secţiunile corespunzătoare şi către ghiduri le specifice [19].

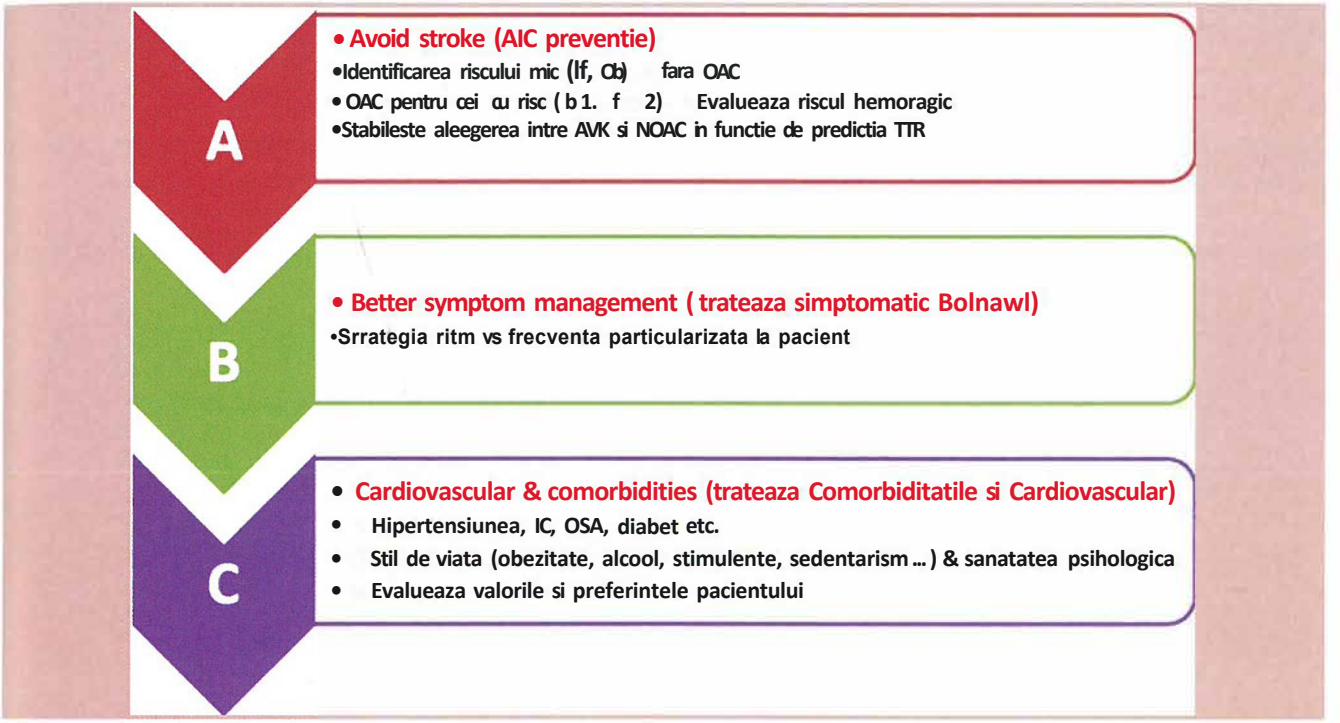


Figura 9.

Strategia de tratament preventiv al AIC pentru pacientul cu FA trebuie să fie unitară, incluzând toate componentele de risc. Un algoritm simplu - ABC, a fost sugerat în acest sens (Figura 9)[20].

Cardioversia la pacientul în FA

Cardioversia reprezintă un component esenţial al startegiei de păstrare a ritmului sinusal

TABELUL 5. **Elemente cheie în decizia de cardioversie a FA**

Caracteristică	Comentarii
Stabilitatea hemodinamică	• Pacientul instabil hemodinamic se converteşte de urgenţă prin cardioversie electrică (CVE) • Instabilitatea hemodinamică se poate manifesta prin agravarea simptomelor sau a semnelor de ischemie miocardică sau de insuficienţă cardiacă, nu doar prin şoc (compensat sau decompensat)
Starea de anticoagulare	• Pentru pacientul corect anticoagulat se va putea acţiona conform uneia din scalele de timp descrise mai jos • La pacientul ne-anticoagulat se va începe terapia anticoagulantă incluzând HGMM, NOAC sau VKA, în funcţie de decizia temporală a cardioversiei (v. mai jos)
Durata estimată a episodului de FA	• <12 h (risc protrombotic minim) • 12-48 h (risc protrombotic mediu) • >48/necunoscut (risc protrombotic mare)
Tipul cardioversiei	• CVE: superioară ca eficienţă şi siguranţă, dar implică prezenţa de facilităţi şi sedare • Farmacologică (CVF): inferioară faţă de CVE, medicamentul trebuie ales în funcţie de substratul cardiac şi pacientul trebuie monitorizat pentru posibile proaritmii; are avantajul comodităţii în anumite situaţii, este preferată de mulţi medici şi poate fi un indiciu pentru terapia antiaritmică pe termen lung • Facilitată: pre-administrarea înaintea CVE a unui AAD pe un interval de săptămâni (amiodarona) sau de zile (AAD IC) poate creşte rata de succes a CVE • *Pi// in the pocket:* pacienţii selectaţi, fără substrat cardiac semnificativ, cu episoade rare îşi pot admininistra oral un antiaritmic din clasa IC (flecainida sau propafenona), cu condiţia testării iniţiale a securităţii acestei metode în spital
Cardioversia precoce (<48 h)	• Aceasta poate fi imediată sau întârziată (aşteptând conversia spontană, dar nu mai mult de 48h de la debut) • Se practică imediat după începerea terapiei anticoagulante şi este preferată pentru pacienţii cu risc trombotic mic sau intermediar (v. terapia anticoagulantă) • Pentru pacientul cu risc mic şi durata <24 h terapia anticoagulantă nu este obligatorie[2,1]
Cardioversia electivă (≤3 săptămâni)	• Se practică pentru FA cu debut incert sau >48 h • Presupune 3 săptămâni de anticoagulare (NOAC, AVK) • Se poate efectua mai devreme de 3 săptămâni dacă ETE exclude tromb şi stază în urechiuşa stângă

(RS). Semnificaţia clinică a cardioversiei este diferită, după cum ea este salvatoare de viaţă la pacientul destabilizat hemodinamic prin prezenţa aritmiei sau adresată exclusiv controlului calităţii vieţii la un pacient cu episoade rare de FA persistentă (la care cardioversia episodică poate fi singura măsură în strategia terapeutică de păstrare a RS) sau la un pacient cu FA persistentă la care se intenţionează strategia de păstrare a RS prin medicaţie antiaritmică pe termen lung. În evaluarea pacientului propus pentru cardioversie clinicianul trebuie să ia în considerare câteva elemente esenţiale (Tabelul 5).

Anticoagularea post-cardioversie se va face pe termen lung pentru toţi pacienţii cu risc trombotic intermediar şi înalt şi timp de patru săptămâni pentru cei cu risc mic (CHA2DSr VASc-1 femei, O-bărbaţi). Ghidurile recente consideră această ultimă indicaţie opţională.

Succesul CVE depinde de respectarea fidelă a tehnicii de defibrilare. Au fost propuse mai multe protocoale pentru a creşte succesul CVE. În protocolul "Otawa" se utilizează electrozi colanţi de defibrilare în poziţie anterolaterală şi se aplică şocul bifazic în trei paşi: *200J, 200J* cu presiune pe cei doi electrozi (exercitată prin padelele decuplate ale defibrilatorului) şi *360J* cu presiune pe electrozi. În alt protocol european recent se aplică trei şocuri bifazice de energii egale mari (360J). Pentru ambele protocoale succesul se apreciază după conversia după oricare din paşi. De menţionat că insuccesul de cardioversie, ca şi recurenţa rapidă a FA *(immediate relapse of AF - IRAF)* sunt considerate predictori de insucces pentru conversii viitoare.

Pentru CVF sunt recomandate câteva medicamente antiaritmice acreditate cu diferite rate de succes, dar niciunul comparabil cu CVE. Unele molecule nu sunt disponibile uzual în Europa (ibutilid, dofetilid). Unele din aceste medicamente au eficienţă ultra-rapidă (vernakalant), altele rapidă (tlecainida, propafenona), iar altele lentă şi redusă (amiodarona, pentru care există o nejustificată încredere în practica clinică) - Tabelul 6.

TABELUL 6 **Medicamente utilizate pentru conversia farmacologică**

Medicament	Administrare	Doza iniţială	Doza de întreţinere	Rata de succes şi intervalul până la restaurarea RS	Precauţii
Flecainida	Oral* i.v.	200-300 mg 1.5-2 mg/kg în 10 min	- - -	59-78% (51% la 3 h, 72% la 8 h	• Nu se utilizează la pacienţi cu afectare cardiacă structurală • Poate induce hipotensiune şi flutter atrial 1:1 • Creşte discret QRS
Propafenona	Oral* i.v.	450-600 mg 1.5-2 mg/kg în 10 min	- - -	45-55% la 3 h, 69-78% la 8 h; i.v.: 43-89% în 6 h	• Nu se utilizează la pacienţi cu afectare cardiacă structurală • Hipotensiune şi flutter atrial 1:1 • Creşte discret QRS
Vernakalant	i.v.	3 mg/kg în 10 min	2 mg/kg în 10 **min (10-15 min** după doza iniţială)	<1 h **(50% convertiţi** în 10 min)	• Nu se administrează în hipotensiune sau la <1 lună de la un episod SCA • Nu se administrează în IC NYHA III-IV, QT lung, sau st. aortică severă • Poate determina creşterea QT, QRS sau TVns
Amiodarona	i.v.	5-7 mg/kg în 1-2 h	50 mg/h (maximum 1.2 g/24 h)	44% 8-12 h până la câteva zile	• Poate determina flebite (de administrat pe vena centrală cu pompa de perfuzie) • Poate determina hipotensiune, bradicardie sau bloc AV

*: dozaj utilizat în strategia "pili in the pocket". *SCA:* sindrom coronarian acut; *TVns:* tahicardie ventriculară nesusţinută

În fine, în aprecierea utilităţii cardioversiei trebuie ţinut cont că aproximativ jumătate din pacienţi se convertesc spontan în 24 de ore şi peste două treimi în 48 de ore (medicamentele nu fac decât să scurteze acest timp). Argumente ştiinţifice recente sugerează că strategia de aşteptare (de obicei sub 24 h) nu este inferioară prognostic cardioversiei imediate. Un algoritm simplificat privind cardioversia este prezentat în Tabelul 7.

indicată pentru FA recurentă atunci când pacienţii sunt simptomatici sub tratament de control al frecvenţei, existând însă şi unele situaţii speciale cum ar fi pacienţii tineri (pentru evitarea progresiei spre forme persistente), control ineficient al frecvenţei (pentru prevenirea cardiomiopatiei aritmice), sau pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi cardiomiopatie aritmică (pentru ameliorarea funcţiei ventriculului stâng).

TABELUL **7. Algoritm de cardioversie în fibrilaţia atrială**

	Acută		**Electivă (planificată)**	
	Urgentă	**Rapidă**	**Întârziată**	**Tardivă**
Interval de timp de la debutul FA	**Imediată**	În primele 12 ore	>12 h - zile	**>3 săptămâni**
Tipul de conversie	CVE	CVE sau CVF	CVE sau CVF	CVE sau CVF
Circumstanţa clinică	**Instabilitate hemodinamică**	**Stabil hemodinamic**		
ETE înainte de conversie	(Opţional)	Opţional	Recomandabil în FA >48 h sau CHA_2DS_r *VASc 2:1 (b) sau 2 (l)*	Opţional**
Anticoagulare	HGMM sau heparina în doza terapeutică înainte de conversie	NOAC sau HGMM în doza terapeutică înainte de conversie	NOAC sau HGMM în doza terapeutică cât mai precoce înainte de conversie	NOAC sau VKA 2-3 săptămâni înainte de conversie

* Pacientul anticoagulat >3 săptămâni poate fi convertit oricând;
***ETE* poate fi indicată la pacientul la care nu se cunoaşte aderenţa la terapie. *ETE:* ecografie transesofagiană.

Strategia de control al ritmului cardiac

Strategia de tratament depinde de modul de recidivă a FA respectiv paroxistică sau persistentă, de frecvenţa cardiacă, de gravitatea simptomelor, de comorbidităţi, de preferinţa pacientului şi de toleranţa medicamentelor. De exemplu pentru FA paroxistică frecvent recidivantă este rezonabil tratamentul antiaritmic cronic, pentru forme cu accese mai puţin frecvente şi când un medicament a fost dovedit eficient pentru conversia acută este rezonabilă strategia de *pili in the pocket,* iar pentru forme cu accese rare de exemplu la câteva luni/ani poate fi rezonabil tratamentul exclusiv al accesului prin conversia electrică în spital. De principiu, profilaxia recidivei este

Metodele actuale de control al ritmului sunt *medicamentoase* şi *intervenţionale.* La pacienţii fără boală cardiacă semnificativă, inclusiv hipertensivi fără hipertrofie ventriculară stângă semnificativă (grosime pereţi < 14 mm), se poate recomanda orice antiaritmic, dar se preferă cele de clasa Ic. La pacienţii cu boală coronariană, valvulopatie semnificativă sau hipertrofie ventriculară stângă semnificativă, se recomandă de primă intenţie amiodarona, sotalol sau dronedarona, antiaritmicele de clasa Ic fiind contraindicate [17]. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă alternativele menţionate de ghiduri sunt dofetilid (indisponibil în Europa) şi amiodarona.

Tratamentul intervenţional presupune izolarea electrică a venelor pulmonare care repre-

zintă sursa activităţii aritmogene în majoritatea cazurilor. În form le persistente se pot folosi în plus şi alte tehnici, detaliate în capitolul de aritmologie intervenţională.

Strategia de control a frecvenţei cardiace

Controlul frecvenţei este o strategie care poate ameliora simptomele la majoritatea pacienţilor cu FA indiferent de forma acesteia. *Controlul frecvenţei* în *episodul acut* este util mai ales la pacienţi foarte simptomatici, atât înainte de conversie cât şi ca unică metodă de tratament dacă nu se doreşte restabilirea ritmului sinusal. Medicamentele utilizate sunt beta-blocantele (preferabil esmolol datorită timpului scurt de intrare în acţiune) şi blocantele canalelor de calciu nondihidropiridinice (Diltiazem, Verapamil) care au eficacitate asemănătoare. Dintre beta-blocante, esmololul este preferat datorită timpului scurt de intrare în acţiune[22].

Controlul frecvenţei cardiace *pe termen lung* are ca ţintă atingerea unei frecvenţe ventriculare <80/min în repaus şi <I 10/min în timpul efortului moderat. În majoritatea cazurilor atât pentru atingerea acestor ţinte cât şi pentru limitarea efectelor secundare la doze mari de medicamente este necesară o asociere medicamentoasă. Medicamentele cele mai utilizate în controlul cronic al frecvenţei sunt beta-blocantele (Metoprolol 100-200 mg/zi), blocantele canalelor de calciu nondihidropiridinice (Yerapamil 120-360 mg/zi preferabil în preparate retard) şi digoxina 0,0625-0,25 mg/zi. O serie de antiaritmice "clasice" (amiodarona, sotalol) au de asemenea capacitatea de a scădea frecvenţa în FA dar se asociază celorlalte dromotrop negative. Amiodarona în scop exclusiv bradicardizant este considerată medicaţie de rezervă şi se utilizează numai atunci când o dublă asociere beta-blocant/blocant de canal de calciu plus digitala nu sunt eficace sau sunt contraindicate[17]. Digitala nu se foloseşte de principiu în monoterapie întrucât scade numai frecvenţa cardiacă de repaus, nu şi cea de efort.

Ablaţia joncţiunii atrioventriculare şi implantarea unui stimulator cardiac este alternativa de ultimă intenţie pentru controlul frecvenţei în FA şi se foloseşte în general la pacienţi în vârstă sau cu comorbidităţi importante atunci când celelalte alternative terapeutice nu au fost eficace sau nu pot fi folosite. Optim, ablaţia se realizează în atriul drept la nivelul nodului atrioventricular pentru ca ritmul de înlocuire să fie joncţional, evitându-se deci dependenţa completă de stimulatorul implantat.

Prevenţia primară şi depistarea largă a FA

Prevenţia primară a FA este un deziderat esenţial pentru a scădea mortalitatea generală şi, mai ales, prin accident cerebral ischemic. La 10% din pacienţii cu FA accidentul ischemic este prima manifestare a fibrilaţiei atriale. În plus, prevenţia primară a FA este de natură să împiedice remodelarea substratului produsă de aritmie şi, prin aceasta, perpetuarea aritmiei şi agravarea cardiomiopatiei atriale. În acelaşi timp, prevenţia primară a fibrilaţiei atriale este o sarcină dificilă din cauza debutului cel mai frecvent silenţios, a simptomatologiei nespecifice, a lipsei unor biomarkeri de risc specifici şi a randamentului diagnostic limitat al metodelor clasice de urmărire (palparea pulsului, electrocardiograma ocazională, monitorizarea ambulatorie Holter etc.). Cu toate acestea, o bună predicţie a pacientului la risc de a dezvolta FA se poate obţine în baza analizei electrocardiogramei (Tabelul 8) sau aplicării unor scoruri ci inice de risc.

Mai multe scoruri clinice au fost validate cu o bună capacitate predictivă. Între acestea CHARGE-AF (cu o durată de predicţie de 5 ani) şi C_2HEST (cu o fereastră de predicţie de 11 ani) par să aibă acurateţea cea mai mare. Ultimul clasifică cu un punct BPOC *(COPD)* sau boala Coronară, Hipertensiunea, vârsta peste 75 de ani *(Elderly)* - 2 puncte, insuficienţa cardiacă Sistolică - 2 puncte şi hiperTiroidismul - 1 punct; un scor peste 2 este considerat de predicţie medie, iar 2:4 de predicţie înaltă.

Un predictor cu semnificaţie specială este reprezentat de episoadele de ritm atrial crescut

TABELUL 8. **Câţiva dintre predictorii electrocardiografici ai FA**

Predictori electrocardiografici pentru riscul de FA	Comentarii
Analiza undei P	Morfologie, axă, durată
Dispersia undei P	Necesită analiza computerizată
Extrasistole atriale	Mai ales cu originea la nivelul venelor pulmonare
Componenta terminală adâncă a undei P în VI	Mai ales P difazic în derivaţiile inferioare cu segment PR scurt
Blocul intra-atrial (fenomen Bayes)	
Interval PQ lung	Prelungire
Durata QRS	Prelungire
Durata QT	
Hipertrofia ventriculară stângă	

(AHRE -> 190 bpm, >6 min) depistate la pacienţii purtători de dispozitive implantabile *(pacemaker, /CD, CRT);* acestea reprezintă, probabil, episoade de fibrilaţie atrială subclinică iar persistenţa peste 24 de ore se însoţeşte de o creştere a riscului embolie. Cu toate acestea, depistarea de AHRE nu are, la acest moment suport ştiinţific pentru iniţierea terapiei anticoagulante fără o documentare electrocardiografică a FA sau fără un nsc *(CHA*$_2$*DSr VASc)* embolie înalt.

În consecinţă, prevenţia primară a FA presupune *screening-ul* populaţional larg sau măcar al subpopulaţiilor la risc înalt. La acest moment dispunem de dispozitive miniaturale care pot fi utilizate fie la dorinţa pacientului, fie automat. În această ultimă categorie intră recent validatele Apple şi Huawei *smart-watch* care dispun de algoritmi computerizaţi complecşi pentru diagnostic pe baza analizei pulsului cu ajutorul foto-pletismografiei. Implementarea metodelor de *screening* este contrabalansată de costuri, dar studii recente pledează pentru cost-eficienţa acestor metode.

Nu în ultimul rând ca importanţă, terapia corectă a substratului (inhibitorii sistemului reninic, inhibitorii de aldosteron, statinele) reprezintă o metodă eficientă de prevenţie (în ciuda studiilor directe neconvingătoare, dar care toate au un *design* inadecvat).

TAHICARDII CU MECANISM JONCŢIONAL

TAHICARDIA PRIN REINTRARE NODALĂ ATRIOVENTRICULARĂ

Mecanism

Nodul atrioventricular (NAV) este o structură cu dimensiuni de 5-8/2-5 mm situată la nivelul septului interatrial posterior în aria triunghiului Koch delimitat de tendonul lui Todaro, inelul valvei tricuspide şi ostiumul sinusului coronar. Din punct de vedere histologic NAV prezintă o zonă centrală, nodul compact format din celule caracteristice, cu răspuns lent şi o zonă tranziţională, care face trecerea spre miocardul atrial adiacent, continuându-se la vârful triunghiului Koch cu fasciculul His. Substratul tahicardiei prin reintrare nodală atrioventriculară (TAVNR) îl constituie dualitatea de conducere nodală constând în existenţa a două (sau eventual a mai multor) căi de conducere cu proprietăţi electrofiziologice diferite: *calea rapidă* cu viteză de conducere mai mare dar perioada refractară mai lungă şi *calea lentă* cu viteză de conducere mai mică dar perioadă refractară mai scurtă. În realitate cele două căi reprezintă mai degrabă modalităţi de abordare a NAV de impulsurile care vin dinspre atriu, calea rapidă conducând impulsurile venind dinspre septul interatrial în timp ce

calea lentă abordează NAV din direcţia triunghiului Koch.

În ritm sinusal, conducerea dinspre atriu spre NAV se face în mod normal pe calea rapidă. În forma comună de TAVNR „slow-fast" (90-95% din cazuri) o deploarizare prematură atrială găseşte calea rapidă în perioada refractară, impulsul conducându-se spre NAV pe calea lentă, cu alungirea intervalului A-H pe electrocardiograma hisiană. Conducerea retrogradă spre atriu pe calea rapidă generează o bătaie "ecou" iar perpetuarea acestui fenomen prin conducerea anterogradă din nou pe calea lentă, urmată de revenirea pe calea rapidă determină perpetuarea tahicardiei, în care depolarizările atriale şi ventriculare sunt cvasi-simultane (activarea A şi V "în paralel")

În formele atipice de TAVNR reintrarea se poate produce în sens invers, anterograd pe calea rapidă şi retrograd pe calea lentă (TAVNR „fast-slow"), aritmia fiind iniţiată de obicei printr-o extrasistolă ventriculară care este condusă retrograd pe calea lentă. Există şi o 3-a formă de TAVNR, de asemenea inclusă în categoria atipică în care circuitul de reintrare foloseşte o cale lentă în sens anterograd şi altă cale lentă în sens retrograd (TAVNR „slow-slow").

Electrocardiograma

În TAVNR tipică slow-fast, activarea atrială şi ventriculară fiind simultane, undele P nu sunt vizibile sau, când ventriculul este activat mai precoce undele P se vizualizează la sfârşitul complexului QRS ca unde "pseudo r'" în V1 sau "pseudo s" în derivaţiile inferioare. În formele atipice, atunci când unda P este vizibilă la distanţă de complexul QRS, ea este negativă în derivaţiile inferioare şi pozitivă în V1. Relaţia între unda P şi complexul QRS este de obicei 1:1, dar întrucât în TAVNR nici atriul şi nici ventriculul nu sunt obligatorii pentru perpetuarea reintrării, sunt posibile teoretic blocuri AV sau VA care se produc în aşa-zisele "căi comune" superioară sau inferioară. În forma tipică RP este foarte scurt (45-70 ms) tahicardia tăcând deci parte din grupul tahicardiilor supraventriculare cu RP <PR, în timp ce formele atipice au RP >PR. Complexul QRS are aceeaşi morfologie ca în ritmul sinusal, mai rar putând avea aspect de bloc de ramură (bloc dependent de frecvenţă/aberanţă de conducere).

În forma tipică, atunci când se surprinde debutul tahicardiei se observă alungirea intervalului PR al extrasistolei atriale declanşatoare, în timp ce sfârşitul reintrării se face de obicei prin bloc în calea lentă, deci cu undă P care nu e urmată de complex QRS.

Tratament

Tratamentul acut. De obicei episoadele de TAVNR se opresc spontan sau la manevre vagale efectuate în ambulator. Când tahicardia nu se opreşte, administrarea de Adenozină (6 mg rapid iv, eventual repetat 12 mg la 1-2 min) este extrem de eficientă în oprirea tahicardiei, însă nu previne recidivele precoce. Ca şi alternative, blocantele de calciu non-dihidropiridinice (Verapamil, Diltiazem) sau beta-blocantele administrate intravenos au o eficienţă similară, efectul lor nefiind atât de prompt însă asigurând o stabilitate ritmului sinusal imediat după conversie şi eventual o rată mai mare de răspuns la manevrele de stimulare vagală. În cazuri cu instabilitate hemodinamică este indicată cardioversia electrică de urgenţă. Alte clase de medicamente antiaritmice (Ic, Amiodarona), deşi pot fi eficiente, sunt necesare doar în situaţii excepţionale[22].

Tratamentul cronic. Pentru TAVNR rare şi bine tolerate hemodinamic, care se opresc spontan sau prin manevre vagale, abţinerea de la orice tratament sau administarea acestuia doar în timpul crizelor aritmice poate fi o opţiune rezonabilă. Pentru pacienţii necesitând tratament, prima opţiune este ablaţia transcateter, procedură care este curativă în majoritatea cazurilor. În situaţia în care aceasta nu este realizabilă sau nu este preferată de pacient, prima linie de tratament este reprezentată de blocantele canalelor de calciu sau beta-blocante. Antiaritmicele de clasă Ic sau III sunt medi-

camentele de linia a doua, având în vedere riscul lor proaritmic şi efectele adverse cardiace şi extracardiace în contextul unei aritmii cu prognostic benign [12].

TAHICARDIA JONCŢIONALĂ

Tahicardia joncţională (TJ) este o aritmie regulată cu aspect ECG de QRS îngust, fiind cunoscută sub mai multe nume: ritm joncţional accelerat, tahicardie ectopică joncţională, tahicardie His etc. Tahicardia îşi are originea în proximitatea bandeletei His, cu o frecvenţă care depăşeşte de obicei 160/min. Se însoţeşte, de regulă, de disociaţie atrioventriculară, determinată de interferenţa ritmului joncţional cu cel atrial la nivelul nodului atrioventricular (disociaţie prin interferenţă), dar, uneori, se poate manifesta cu conducere atrială retrogradă 1: 1. Este mai frecventă la copii şi/sau după corecţia unor anomalii congenitale. Netratată, la copil poate duce la insuficienţă cardiacă (tahicardiomiopatie). TJ, de obicei cu frecvenţa mai mică (*"tahicardie joncţională neparoxistică" - TJNP),* poate apărea şi în urma modificării căii lente prin ablaţie cu radiofrecvenţă (RF) a tahicardiei AY nodale reintrante sau prin aplicarea energiei de RF la nivelul căii rapide, când, de obicei, precede ablaţia acesteia sau instalarea blocului AV. Intoxicaţia cu digoxin sau teofilină poate induce TJNP. TJ răspunde inconstant la manevre vagale şi în ordine inversă la amiodaronă, beta-blocant sau blocant de canal calcic non-dihidropiridinic.

TAHICARDIA REINTRANTĂ ATRIOVENTRICULARĂ; SINDROAME DE PREEXCITAŢIE

Mecanism

Substratul tahicardiilor prin reintrare atrioventriculară (TRAY) îl reprezintă existenţa căilor accesorii (CA) de conducere care pot scurtcircuita total sau parţial conducerea atrioventriculară fiziologică prin intermediul sistemului His-Purkinje. Cele mai frecvente CA sunt fasciculele de *tip Kent,* care fac o legătură directă între atriu şi ventricul, având proprietăţi electrofiziologice asemănătoare miocardului contractil. Conducerea la nivelul acestor CA poate fi atât bidirecţională cât şi unidirecţională, în sens exclusiv retrograd sau, mai rar, anterograd. Atunci când CA conduce anterograd determină *sindromul de preexcitaţie ventriculară de tip WPW* (Wolff-Parkinson-Withe), în timp ce CA care au exclusiv conducere retrogradă ventriculo-atrială nu au expresie pe ECG în ritm sinusal, fiind considerate *CA ascunse.* TRAY tipică implicând căile accesorii de tip Kent este cea *ortodromică* în care conducerea atrioventriculară se face pe calea nodo-hisiană iar cea ventriculo-atrială pe calea accesorie. În varianta rară, *antidromică,* conducerea atrioventriculară se face pe calea accesorie şi cea retrogradă pe căile nodo-hisiene. În cazul CA multiple sunt posibile diferite variante de reintrare, inclusiv cu absenţa conducerii nodo-hisiene. De asemenea, în anumite aritmii (TAYNR, fibrilaţie atrială) CA poate fi doar un suport pentru conducerea AV a unei aritmii în al cărei mecanism nu este implicată.

În rare situaţii CA prezintă o conducere exclusiv retrogradă dar lentă. Tahicardia care apare foloseşte calea nodo-hisiană în sens anterograd şi AC în sens retrograd, fiind extrem de uşor inductibilă chiar şi la o simplă accelerare a ritmului sinusal şi tinzând să aibă un caracter incesant (forma "permanentă" a tahicardiei joncţionale reciproce).

Fasciculele de *tip Mahaim* au proprietăţi electrofiziologice asemănătoare nodului AY (conducere lentă, decrementală, sensibilitate la Adenozină) conectând de obicei atriul drept cu ramul drept al fasciculului His. În tahicardia utilizând fasciculul Mahaim conducerea anterogradă se face pe CA atrio-fasciculară între peretele liber al atriului drept şi porţiunea distală a ramului drept iar conducerea retrogradă se face pe calea nodo-hisiană[23].

Electrocardiograma

Definitorie pentru **sindroamele de preexcitaţie** este durata intervalului PR :::;0.12 sec şi prezenţa *undei delta,* ca expresie a depolarizării precoce a unei porţiuni din miocardul ventricular. Aspectul undei delta depinde atât de localizarea CA (Tabelul 9) cât şi raportul dintre conducerea pe CA şi conducerea nodo-hisiană, complexul QRS fiind de obicei rezultatul fuziunii conducerii pe cele două căi. Aspectul preexcitaţiei poate fi diferit de la un moment la altul, în general în funcţie de eficacitatea conducerii pe căile nodo-hisiene, putând genera dificultăţi în diagnostic şi localizarea căii accesorii pe baza ECG. Atunci când pe acelaşi traseu există şi complexe QRS de preexcitaţie, aceasta se consideră *intermitentă.* ECG standard este rară ori suficientă pentru stratificarea riscului vital, gradul de preexcitaţie nefiind legat de elementul prognostic cel mai important, perioada refractară anterogradă a căii accesorii. Preexcitaţia ventriculară intermitentă sau disparţia bruscă a preexcitaţiei, la o anumită frecvenţă, în timpul testului de efort sunt elemente care pledează puternic pentru caracterul benign al preexcitaţiei. Dimpotrivă, reducerea progresivă a preexcitaţiei în timpul testului de efort nu are nicio valoare prognostică. Căile accesorii ascunse nu determină preexcitaţie ventriculară, morfologia complexului QRS fiind cea tipică pentru conducerea nodo-hisiană.

îngust; mai rar poate exista un aspect de bloc de ramură atunci când există o tulburare de conducere preexistentă sau prin bloc de ramură funcţional. Când blocul de ramură apare numai în tahicardie poate ajuta la diagnosticul localizării căii accesorii, care este ipsilaterală blocului dacă acesta determină o creştere a ciclului tahicardiei. Unda P retrogradă, de obicei dificil de identificat, este suprapusă pe segmentul ST, relativ la distanţă de QRS, cu RP >100 ms, polaritatea ei putând sugera localizarea CA. Tahicardia este de tip RP <PR, cu RP constant. În TRAY nu poate exista bloc AV întrucât atriul şi ventriculul sunt obligatorii pentru perpetuarea reintrării.

În **TRAY antidromică** complexul QRS este larg, cu aspect de preexcitaţie maximă. Unda P retrogradă, greu vizibilă datorită modificării QRS, arată conducerea retrogradă pe calea nodo-hisiană fiind caracteristic negativă în derivaţiile inferioare (P "joncţional"). Relaţia QRS- P este de asemenea constantă cu RP < PR.

În **forma permanentă a TRAY,** complexul QRS este îngust şi unda P se înregistrează la distanţă de QRS cu RP >PR. Majoritatea acestor căi cu conducere lentă retrogradă sunt localizate posteroseptal, unda P retrogradă fiind în mod caracteristic negativă în derivaţiile inferioare şi în V3-V6.

Fibrilaţia atrială apărută în contextul sindroamelor de preexcitaţie ventriculară este con-

TABELUL 9. **Localizarea CA pe baza aspectului ECG[24]**

Localizare	Procent	Polaritate undă delta	Alte caractere
Drepte, perete liber	19,3%	V1 negativă DI, aVL pozitivă	
Stângi, perete liber	41,2%	V1 pozitivă DI, aVL negativă	
Postero-septale	27,5%	DII, DIJJ, aVF negativă	Tranziţie bruscă la V2
Antero-septale **Medio-septale**	6,4% 5,5%	VI negativă	Dg diferenţial cu drepte perete liber: - Tranziţie :oY3: drepte perete liber - Dacă tranziţia la V3-V4: r DII <1 mV: drepte perete liber

TRAY ortodromice sunt tahicardii regulate cu frecvenţa 150-220/min şi complex QRS

dusă de la atrii la ventriculi atât pe căile nodo-hisiene cât şi pe CA, rezultând diverse

grade de fuziune. Din acest motiv complexele QRS rapide şi neregulate au o lărgime variabilă de la o bătaie la alta (efect "concertina") rezultând un aspect tipic al aritmiei *(Fast Broad Irregular).* Distanţa minimă între două complexe QRS preexcitate dă o estimare relativă a perioadei refractare a căii accesorii în conducere anterogradă.

Aspectul ECG al **fibrelor Mahaim** este variabil, depinzând de gradul de fuziune între conducerea nodală şi cea pe fibrele atrio-fasciculare. De obicei în ritm sinusal preexcitaţia este absentă sau minimală, expresia conducerii preferenţiale pe căile nodo-hisiene iar când este manifestă aspectul este de BRS, cu deviere axială stângă şi cu durată <150 ms. În tahicardiile reintrante mediate de fibrele Mahaim, când CA este inserată tipic în ramul drept, complexele QRS sunt largi cu aspect de BRS cu ax orizontal sau superior[25].

Tratament

Tratamentul acut al TRAY respectă aceleaşi principii menţionate la TAYNR. De remarcat că injectarea Adenozinei poate produce FA prin scurtarea perioadei refractare atriale, de obicei tranzitorie, dar care prezintă risc de degenerare în fibrilaţie ventriculară la pacienţii cu preexcitaţie ventriculară şi perioadă scurtă a CA26.

În cazul FA conducând pe CA se preferă cardioversia electrică. La pacientul stabil hemodinamic un antiaritmic de clasă Ic (Flecainida, Propafenona) pot fi o alternativă. Nu se folosesc medicamentele care deprimă selectiv conducerea prin nodul AV, inclusiv Amiodarona care în administrare iv are predominant efect antiadrenergic, întrucât acestea pot favoriza conducerea pe CA cu deteriorare hemodinamică.

Tratamentul cronic are ca şi particularitate nevoia de stratificare riguroasă a riscului vital în cazul pacienţilor cu preexcitaţie manifestă, elementul prognostic cel mai important fiind perioada refractară anterogradă a CA. Întrucât doar în rare situaţii evaluarea neinvazivă oferă suficiente informaţii, evaluarea precisă se face prin studiu electrofiziologie invaziv care permite atât măsurarea directă a perioadelor refractare a căii accesorii cât şi studierea inductibilităţii unor aritmii. CA cu o perioadă refractară în conducere anterogradă C=240 ms sunt considerate cu risc vital şi ca urmare este indicată ablaţia transcateter a acestora. Pentru căile accesorii fără risc vital, strategia terapeutică pe termen lung depinde de severitatea simptomelor şi preferinţa pacientului, fiind practic identică cu cea recomandată pentru TAYNR27_

În forma permanentă a TRAY tratamentul farmacologic este frecvent ineficient, datorită caracterului ei incesant aritmia putând duce la tahicardiomiopatie, motiv pentru care ablaţia transcateter este alternativa preferată.

EXTRASISTOLELE VENTRICULARE

Mecanism

Extrasistolele ventriculare (ESY) sunt depolarizări premature cu origine în miocardul ventricular sau în sistemul de conducere intraventricular. ESY sunt frecvente atât la subiecţi fără boală cardiacă subiacentă cât şi la cei cu cardiopatii structurale, indiferent de tipul şi de gravitatea acestora.

Mecanismele prin care se produc ESY sunt *post-depolarizările precoce şi tardive, automatismul anormal* şi *reintrarea.* Postdepolarizările tardive, atât ca bătăi izolate cât şi ca tahicardii susţinute apar ca o consecinţă a supraîncărcării reticulului sarcolpasmic cu Ca^{2+} mediată de exemplu de AMPc în excesul de catecolamine, de afectarea antiportului Na^{+}/Ca^{2+} în intoxicaţia digitalică sau de imposibilitatea reţinerii Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmic în tahicardia catecolaminergică familială. Automatismul anormal apare mai ales în fibrele Purkinje, cel mai frecvent în condiţii de ischemie când membrana celulară este depolarizată parţial scăzând electronegativitatea potenţialului diastolic minim. El există însă şi în diselec-

trolitemii fiind implicat de asemenea în fenomenul de parasistolie.

Reintrarea anatomică este mecanismul principal al producerii ESV la pacienţii cu infarct miocardic vechi sau fibroză miocardică, când există zone cu conducere locală întârziată. S-au descris şi două tipuri de reintrări anatomice speciale care implică sistemul de conducere: primul este reintrarea pe ramuri, în boli cardiace avansate, în care circuitul cuprinde ramurile drept şi stâng ale sistemului de conducere (sau respectiv fasciculele ramului stâng) şi miocardul ventricular. Al doilea tip este reintrarea fasciculară care implică sistemul distal de conducere respectiv reţeaua Purkinje în teritoriile fasciculului stâng posterior sau anterior; această reintrare apare pe cord normal, este dependentă de Ca^{2+} şi reprezintă mecanismul prin care se produc ESV idiopatice fasciculare.

Electrocardiograma

ESV se caracterizează prin prezenţa QRS precoce, care este larg, anormal ca formă şi se însoţeşte de modificări secundare de repolarizare. Prin excepţie ESV pot fi mai înguste decât QRS al ritmului de bază atunci când au loc de origine în sept sau în ventriculul contralateral la pacienţii cu bloc de ram de fond. Majoritatea ESV apar în intervalul dintre sfârşitul undei T şi debutul undei P care urmează dar există şi variante extreme, respectiv precoce (fenomen *RIT)* sau tardive (cu apariţie după unda P); pentru această variantă unda P poate fi condusă la ventriculi şi în acest caz QRS este o fuziune. Pauza postextrasistolică este de regulă compensatorie întrucât în majoritatea cazurilor ESV blochează impulsul sinusal prin coliziune în sistemul de conducere. Când ESV se transmite retrograd poate să reseteze nodul sinusal şi pauza este subcompensatorie. Când ESV nu acţionează asupra conducerii AV nu există pauză postextrasistolică şi ESV este "interpolată".

ESV pot fi izolate sau pot să apară în fenomene repetitive ca şi cuplete sau triplete şi pot fi *nesistematizate* sau *sistematizate* ca bigeminism/trigeminism/cvadrigeminism. ESV pot fi *monomo,:fe* sau *polimorfe.* ESV polimorfe au de obicei origini multiple dar pot avea o singură origine şi modificarea de morfologie să apară prin alte mecanisme ca de exemplu prin fenomenul de fuziune când sunt tardive, prin conducere cu grade diferite de aberanţă intraventriculară sau prin ieşiri multiple dintr-un circuit unic de reintrare. Ca regulă generală ESV cu origine în ventriculul drept (VD) au morfologie de tip BRS atipic iar ESV cu origine în ventriculul stâng (VS) au morfologie de tip BRD atipic dar există şi excepţii. Când ESV apar pe cord structural normal caracterele ECG pot localiza cu destulă acurateţe locul de origine, dar când apar pe cord cu alterare structurală localizarea este mai dificilă.

Extrasistolele "de tract de ejecţie" (infundibulare) au origine în tracturile de ejecţie VD sau VS la nivel endocardic sau epicardic sau în ţesutul epicardic al valvelor semilunare. ESV de acest tip se produc prin postdepolarizări tardive. Clasic se manifestă în anumite limite ale frecvenţei cardiace dar deseori sunt paradoxal scăzute în perioadele de tahicardizare (prin overdriving) şi sunt prezente mai ales în repaus sau în somn[28]. Morfologic se caracterizează prin ax inferior în plan frontal (QRS sunt pozitive şi de obicei înalte în derivaţiile inferioare), aspectul şi tranziţia în precordiale depinzând de localizarea lor. ESV cu origine în tractul de ejecţie al VD sunt de tip BRS şi au tranziţia în precordiale la V3 sau V4; ESV cu origine în tractul de ejecţie al VS sunt de tip BRS cu tranziţia mai precoce, la V1-V3, sau de tip BRD29. Unele ESV idiopatice, mai ales cele din VS, au origine epicardică şi se caracterizează prin ascensiune lentă iniţială a undei R ("pseudodelta"). Diferenţierea locului de origine este importantă în atitudinea terapeutică, în speţă în vederea ablaţiei, întrucât de principiu ablaţia ESV cu origine în VS este tehnic mai dificilă şi grevată de riscuri potenţiale mai mari.

ESV fasciculare se produc prin reintrări pe un circuit care implică reţeaua Purkinje din teritoriile distale ale fasciculelor ramului stâng. QRS este tipic relativ îngust (în jur de 120 ms) şi aspectul ECG este de asemenea caracteristic, de tip BRD cu deviere axială stângă (când ieşirea este la nivelul fasciculului posterior) sau dreaptă când ieşirea este la nivelul fasciculului anterior). Aceste ESV se asociază frecvent în tahicardii ventriculare nesusţinute (TVNS) şi pot răspunde favorabil la verapamil şi au un prognostic favorabil.

Alte localizări mai rare ale ESV idiopatice sunt în VD la nivelul inelului tricuspidian, al muşchilor papilari şi al benzii moderatoare iar în VS la nivelul muşchilor papilari sau al falselor tendoane.

Tratamentul ESV

Factorii principali de care depinde atitudinea terapeutică a pacienţilor cu ESV sunt prezenţa unei boli cardiace subiacente, impactul acestora asupra simptomelor şi funcţiei VS, toleranţa la administrarea medicaţiei şi preferinţele pacientului. În afara situaţiilor (rare) de cardiomiopatie aritmică, când ESV sunt cauza disfuncţiei VS, astăzi nu există dovada că scăderea numărului ESV ameliorează prognosticul indiferent de încărcătura aritmică.

Pacienţii asimptomatici cu ESV rare (< 10%) nu necesită tratament antiaritmic, dar se indică urmărire periodică (încărcătură aritmică prin monitorizare Hoher şi fracţia de ejecţie a VS) şi corecţia altor factori de risc pentru insuficienţa cardiacă şi accidentul vascular cerebral, cu urmărire periodică[30]. Pacienţii simptomatici fără cardiopatie subiacentă şi cu funcţie VS normală pot fi trataţi medicamentos, de primă intenţie cu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu. Cu excepţia situaţiilor în care ESV au mecanism net adrenergic acţiunea principală a beta-blocantelelor nu este de a scădea numărul ESV ci de a ameliora simptomele prin reducerea potenţării post-extrasistolice a inotropismului. Dacă acestea nu sunt eficace, alternativele sunt tratamentul ablativ sau tratamentul cu un antiaritmic din clasa Te (Propafenonă sau Flecainidă) în absenţa bolii cardiace structurale, respectiv Amiodarona atunci când aceasta este prezentă[31].

TAHICARDII VENTRICULARE PE CORDUL STRUCTURAL NORMAL

TAHICARDIILE VENTRICULARE DE TRACT DE EJECŢIE

Mecanism

TV de tract de ejecţie sunt produse, ca şi ESV idiopatice de tract de ejecţie, prin activitate declanşată de tip postdepolarizări tardive, dependente de Ca^{2+}. În această formă de tahicardie creşterea concentraţiei de Ca^{2+} intracelular are loc prin creşterea activităţii AMPc mediată de catecolamine, fiind indusă de administrarea de isoprenalină şi eventual de aminofilină sau atropină şi oprită prin scăderea curentului lent de Ca^{2+} fie direct prin blocante ale canalelor de calciu fie indirect prin manevre sau medicamente care scad AMPc (activarea receptorului muscarinic M2 prin manevre vagale, inhibarea receptorilor beta prin beta-blocante sau activarea receptorului de adenozină A I prin adenozină)32. Originea acestor aritmii se află într-o zonă relativ delimitată care este dispusă ca un arc începând din VD în zona parahisiană, continuând spre porţiunea anteroseptală a tractului de ejecţie al VD şi în artera pulmonară, extinsă apoi spre stânga la cuspele aortice şi la zona anterioară a VS înaintea valvei aortice, atât endocardic cât şi epicardic şi terminându-se spre continuitatea mitro-aortică şi inelul mitral superior.

Electrocardiograma

ECG în ritm sinusal este normală şÍ orice anomalie trebuie să ridice suspiciunea unei cardiopatii subiacente. Tipic pe traseu se înregistrează TVNS şi ESV izolate sau/şi cuplate

cu o singură morfologie. Tahicardia susţinută este în general rapidă (în jur de 200 bpm) iar frecvenţa poate fi variabilă în timp la acelaşi pacient. Morfologia poate furniza elemente utile în localizarea originii fiind valabile principiile enunţate pentru ESV.

Forma malignă a aritmiilor ventriculare de tract de ejecţie este cea în care ESV/TV monomorfe declanşează TV polimorfă. Ca şi particularităţi ECG se pot observa complexe QRS dominant pozitive ale ESV în Dl şi intervalul de cuplaj scurt al ESV, deşi sensibilitatea şi specificitatea acestor semne sunt mici[33].

Tratament

TVNS nu necesită de regulă tratament în acut. Episodul de TV susţinută poate fi controlat cu manevre vagale, adenozină sau verapamil. Când TV este instabilă hemodinamic este indicată conversia electrică. Principiile tratamentului cronic al pacienţilor cu TV-TE este acelaşi cu cel al ESV benigne, terapia de primă linie fiind reprezentată de beta-blocante şi blocantele canalelor de calciu care pot ameliora simptomele deşi nu elimină eficace aritmia decât într-o minoritate de cazuri. Antiaritmicele de clasă Ic pot fi eficiente în controlul aritmiei, ca şi amiodarona, care în general este de evitat, cel puţin ca medicament de primă intenţie, datorită efectelor sale secundare. Ablaţia este o metodă de tratament eficientă şi cu rate mici de recurenţă, ale cărei indicaţii şi tehnici sunt prezentate în capitolul de aritmologie intervenţională.

TAHICARDIILE VENTRICULARE FASCICULARE

Tahicardia fasciculară (TF) are un mecanism microreintrant la nivelul fibrelor Purkinje care au suferit alterări funcţionale. Depolarizarea parţială a acestor fibre face ca în mecanismul reintrării conducerea să depindă de curentul de Ca^{2+} şi nu de cel de Na^{+} şi, de aceea, această tahicardie este sensibilă la verapamil, dar nu la adenozină ca în cazul unor tahicardii ventriculare automate pe cord normal şi cu originea la nivelul tractului de ejecţie. Conducerea rapidă prin fibrele Purkinje face ca această tahicardie să genereze complexe QRS înguste (< 140 msec şi deflexiunea intrinsecoidă <80 msec), ceea ce pretează la confuzia cu tahicardiile cu origine supraventriculară. Frecvenţa TF este 150-200 bpm, iar cea mai frecventă origine este la nivelul fasciculului stâng posterior şi mai rar la nivelul celui anterior, ceea ce conferă traseului ECG un aspect de BRD. Foarte rar originea tahicardiei poate fi la nivelul fasciculului septal, caz în care aspectul QRS este greu de diferenţiat de unul normal. De remarcat că tahicardia ventriculară idiopatică cu origine la nivelul muşchilor papilari stângi poate mima TF; în acest caz, însă, complexul QRS în V_1 este monofazic (în timp ce în TF el este de tip rSR'), iar tahicardia este sensibilă şi la adenozină şi la verapamil.

TAHICARDII VENTRICULARE PE CORDUL CU AFECTARE STRUCTURALĂ

TAHICARDIILE VENTRICULARE ÎN BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Mecanism

Ischemia acută favorizează aritmogeneza în multiple moduri. Aritmiile din ischemia acută se produc prin modificări ale PA şi ale proprietăţilor de conducere în miocard; acestea variază atât în funcţie de timpul scurs de la momentul ocluziei cât şi de distanţa faţă de locul acesteia. La 2-10 min după ocluzie, tulburările de ritm se produc prin reintrare funcţională favorizată de anizotropia indusă de ischemie: zona ischemică conduce impulsurile mai lent iar zona sănătoasă conduce normal sau chiar mai rapid, prin efectul catecolaminelor. Aritmiile se manifestă de obicei ca salve de TV şi mai rar ca FV; modificările sunt total

reversibile dacă reperfuzia se produce în primele 15 min. La 10-30 min după ocluzie mecanismul este mai puţin bine definit. Aritmiile apar probabil prin automatism anormal şi, posibil şi prin reintrare[32]. Automatismul anormal este legat de activarea unor canale ionice prin *stres-ul* parietal şi de efectele stimulării receptorilor alfa şi beta adrenergici prin catecolaminele endogene eliberate în ţesutul ischemic. În faza subacută (1.5-48 h după ocluzie), aritmiile apar atât prin automatism anormal şi activitate declanşată în fibrele Purkinje subendocardice modificate de ischemie, cât şi prin reintrări localizate la marginea zonei ischemice[32]. Fibrele Purkinje subendocardice sunt mai rezistente la ischemie decât miocardul din jur, putând fi deci viabile, dar sunt aritmogene întrucât au proprietăţi electrofiziologice modificate şi sensibilitate crescută la catecolamine[34]. Reintrările de la periferia zonei ischemice sunt favorizate de inomogenitatea conducerii. Începând cu această etapă modificările post-ischemice sunt ireversibile.

Faza cronică începe după 48-72 h de la momentul ocluziei. Aritmiile sunt tipic TVS monomorfe şi se produc prin reintrare anatomică în zonele modificate structural din cicatricea de infarct. Aceste modificări încep precoce, în prima săptămână după infarct, sunt ireversibile şi se modifică în timp. Tipic cicatricea este localizată într-un teritoriu al unei artere coronare, este transmurală sau subendocardică şi are o zonă centrală densă care este înconjurată de zone de "graniţă". Zonele de graniţă prezintă o structură heterogenă, caracterizată de intersectarea unor porţiuni fibrotice cu porţiuni viabile dar ischemice; aceste porţiuni viabile prezintă cuplare celulară anormală şi conducere lentă. Reintrările apar în zonele de graniţă. Circuitul presupune existenţa unei zone critice (istm) care este protejată de miocardul din jur prin zone de bloc anatomic sau funcţional. În istm activarea se face lent, aceasta corespunzând în timp intervalului dintre două complexe QRS în tahicardie. La ieşirea din istm frontul activează miocardul normal şi produce complexul QRS. În afara TVS monomorfe reintrante, în faza cronică a infarctului miocardic pot exista şi alte tipuri de aritmii ca de exemplu: TV polimorfe declanşate de ESV din fibre Purkinje situate la marginea cicatricei şi TV, (aritmogene prin postdepolarizări tardive), TVS monomorfe focale prin automatism sau activitate declanşată din surse situate la distanţă de cicatrice sau TV polimorfe induse de un nou episod ischemic[35].

Electrocardiograma

În aritmiile prin reintrare după infarct miocardic morfologia QRS depinde de locul de ieşire din circuit şi este influenţată de prezenţa cicatricei (zonele inexcitabile) ca şi de modificările de conducere parietale. În consecinţă localizarea pe criterii de suprafaţă este mai puţin exactă decât pentru TV pe cord normal. Există câteva elemente care pot orienta localizarea originii aritmiei: (•) QRS mai înguste sugerează o ieşire septală, QRS mai largi sugerează ieşirea la nivelul peretelui liber; (•) prezenţa aspectului QS într-o derivaţie/teritoriu indică ieşirea în teritoriul respectiv; (•) concordanţa pozitivă în derivaţiile precordiale sugerează ieşirea la baza inimii (tract de ejecţie, sept bazal); (•) concordanţa negativă sugerează ieşirea în zona apexului; (•) un ax superior sugerează ieşire în zona apicală (septal sau lateral), un ax inferior drept sugerează ieşire bazală septală sau laterală (de obicei dintr-un anevrism anterior), un ax inferior stâng sugerează ieşire septală înaltă.

Tratament

Boala cardiacă ischemică (BCI) este cea mai importantă cauză de TV şi FV iar acestea la rândul lor au un impact semnificativ asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu BCI. Tratamentul aritmiilor ventriculare din BCI pune câteva probleme importante: (•) ICD este eficace în prevenţia morţii subite cardiace (MSC) dar nu "vindecă" boala şi poate fi asociat cu scăderea calităţii vieţii şi cu un risc intrinsec de mortalitate; (•) medicamentele

antiaritmice care sunt folosite de obicei de primă intenţie la pacienţii cu TV recurente scad numărul episoadelor de TV, dar nu ameliorează prognosticul vital şi utilitatea lor este limitată de efectele secundare; (•) ablaţia poate salva viaţa în cazuri selecţionate (ca de exemplu în furtuna electrică) dar de asemenea *per* global nu ameliorează prognosticul vital.

Tratamentul acut. Când se suspectează etiologia ischemică a TV este indicată coronarografia şi revascularizare completă de urgenţă dacă este necesară şi posibilă. De asemenea se corectează eventuale diselectrolitemii, se compensează o eventuală disfuncţie VS şi se întrerup medicamentele potenţial aritmogene. TVNS asimptomatice care nu au consecinţe hemodinamice nu trebuie tratate, întrucât nu s-a dovedit că tratamentul ameliorează prognosticul. Când TVNS/ESV frecvente au consecinţe hemodinamice se tratează medicamentos, de preferinţă cu amiodaronă iv. TVS se tratează în funcţie de situaţia clinică şi de toleranţa hemodinamică. La pacientul cu deteriorare hemodinamică este indicată cardioversia. Când TVS este tolerată hemodinamic se pot administra medicamente antiaritmice de elecţie fiind amiodarona care este activă atât în aritmii prin reintrare cât şi în cele prin automatism[31].

Tratamentul cronic. Posibilităţile terapeutice folosite în tratamentul pe temen lung al TV ischemice sunt medicamentele antiaritmice, ICD-ul şi ablaţia transcateter.

Medicamentele antiaritmice nu se administrează de rutină pentru profilaxia primară sau secundară a MSC în BCI. Ele sunt indicate doar atunci când beta-blocantele în monoterapie nu sunt eficiente sau nu se pot administra, pentru următoarele categorii: (•) pacienţi simptomatici, (•) pacienţi asimptomatici dar cu TVNS/ESV frecvente care agravează funcţia cardiacă sau interferă cu eficienţa CRT şi (•) pacienţi cu ICD care prezintă TVS recurente. *ICD* reprezintă terapia de bază pentru prevenţia secundară la pacienţii cu tahiaritmii în BCI întrucât poate opri tulburările de ritm şi ameliorează supravieţuirea, dar nu elimină substratul şi deci nu scade numărul de evenimente aritmice. *Ablaţia* permite reducea recurenţei TV prin eliminarea zonelor aritmogene din cicatrice. Pentru această patologie ablaţia este o procedură complexă care necesită o bună experienţă a operatorului, tehnicile şi rezultatele fiind prezentate în capitolul dedicat aritmologiei intervenţionale.

TAHICARDIILE VENTRICULARE ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ NONISCHEMICĂ

Mecanism

Mecanismul aritmiilor din cardiomiopatia dilatativă nonischemică (CMDNI) este mai puţin bine definit decât cel al aritmiilor ischemice. Cicatricile şi fibroza din CMDNI prezintă o serie de diferenţe faţă de cele din BCI: (•) nu respectă un teritoriu coronarian, sunt mai parcelare, cu mai puţine istmuri, nu sunt transmurale şi au o predilecţie pentru straturile epicardice sau mid-miocardice; (•) substratul tinde să fie dinamic cu extensie progresivă a modificărilor histologice şi cu apariţie de noi circuite de TV în paralel cu alterarea funcţiei VS. Reintrările apar în cicatrice şi sunt favorizate de nonuniformitatea conducerii în fibrele viabile dar parţial afectate, care conduc mai lent impulsurile electrice şi creează deci condiţii pentru bloc unidirecţional. Mecanismul acestei conduceri lente este cuplarea intercelulară anormală. Alţi factori care contribuie la aritmogeneză sunt ischemia de vase mici, inflamaţia, *stretch-ul* parietal şi efectele medicamentelor[36].

Electrocardiograma

În ritm sinusal complexele QRS sunt frecvent mai largi, cu aspect de tulburare nespecifică de conducere intraventriculară sau de bloc de ram, mai ales de tip BRS. TVS monomorfă se prezintă de obicei cu QRS relativ largi (datorită afectării difuze a substratului) şi frecvent se documentează mai multe morfolo-

gii la acelaşi pacient. Localizarea epicardică a circuitelor TV din CMDNI nu este rară având în vedere distribuţia cicatricei.

Tratament

Toţi pacienţii cu TV în CMDNI trebuie să primească tratamentul optim neurohormonal actual pentru insuficienţa cardiacă (beta-blocante, blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron) şi să beneficieze de corecţia factorilor declanşatori eventuali. *Medicamentele antiaritmice* au o utilizare limitată în CMDNI întrucât au eficienţă mică în prevenirea recurenţelor TV, singurele alternative fiind amiodarona şi eventual sotalolul. Ele sunt indicate la pacienţi simptomatici inclusiv purtătorii de ICD care au aritmii cu şocuri recurente, pacienţi asimptomatici cu TVNS şi ESV frecvente care agravează funcţia VS şi pacienţi care ar avea indicaţie de ICD dar care nu pot fi implantaţi[29]. *Ablaţia transcateter* TV din CMDNI este indicată în TV prin reintrare pe ramuri refractară la tratament medicamentos sau chiar de primă intenţie şi poate fi luată în considerare în celelalte forme de TV din CMDNI refractare la tratament medicamentos. ICD este indicat în prevenţie secundară, chiar dacă pacienţii au efectuat ablaţie sau dacă au răspuns favorabil la medicaţie. În prevenţie primară ICD este indicat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică (NYHA II, III) şi FEVS :S35%, după 3 luni de tratament medicamentos optim la pacienţi cu speranţă de viaţă >1 an[31].

TAHICARDIILE VENTRICULARE ÎN CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ DE VD

Aritmiile ventriculare din cardiomiopatia aritmogenă de VD (CAVO) apar prin reintrări legate de prezenţa modificărilor structurale miocardice, fiind favorizate de scăderea vitezei de propagare a impulsurilor electrice în fibrele musculare parţial afectate din interiorul zonelor cicatriciale. Cele mai multe TV au originea la nivelul peretelui liber al VD şi au aspect de BRS cu tranziţie tardivă în precordiale (VS, V6), cu ax între -90° şi 110°, frecvent cu un QRS crestat în derivaţii multiple (mai ales DI, aVL). Excepţional, TV pot avea şi aspect de BRD atunci când au origine în VS sau chiar când originea este tot în VD, dar există o dilatare semnificativă a acestuia cu alterarea geometriei cordului. Originea epicardică a TV nu este rară şi poate fi suspectată pe ECG de suprafaţă prin prezenţa undelor Q în V1, V2 (care sugerează origine epicardică anterioară) sau în DII, Dili, aVF (care sugerează origine epicardică inferioară)[32].

Tratamentul TV din CAVO se bazează pe aceleaşi trei posibilităţi terapeutice: medicaţia antiaritmică, ablaţia transcateter şi ICD. *Medicamentele antiaritmice* nu au fost evaluate pe studii randomizate şi se consideră că eficienţa lor este variabilă. Beta-blocantele administrate la dozele maxime tolerate sunt indicate la toţi pacienţii simptomatici şi pot fi utile şi la asimptomatici. Dintre antiaritmice cel mai eficient medicament este amiodarona, de obicei în asociere cu beta-blocant, alternativa fiind sotalolul. *Ablaţia transcateter* este de obicei rezervată pentru pacienţii care prezintă TVS şi şocuri ale ICD sub tratament medicamentos, putând fi considerată şi o alternativă la tratamentul antiaritmic la pacienţii care nu îl acceptă sau rămân simptomatici şi, în cazuri bine selecţionate, cu TVS monomorfă bine tolerată. ICD este singurul tratament care s-a dovedit până în prezent eficient în ameliorarea supravieţuirii la pacienţi cu CAVO. În general DAI este recomandat în prevenţie secundară când există antecedente de MSC resuscitată şi TVS documentată sau sincopă aritmică. În ceea ce priveşte prevenţia primară opiniile sunt mai puţin uniforme, indicaţiile fiind bazate pe prezenţa şi gravitatea unor factori de risc care pot fi sistematizaţi în scoruri de risc[29, 31, 36].

TAHICARDIILE VENTRICULARE ÎN CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Patogenia aritmiilor ventriculare din cardiomiopatia hipertrofică (CMH) nu este bine stabilită, dar se presupune că în geneza acestora este implicată mai ales reintrarea întrucât alterările substratului de tip dezorganizare miofibrilară, fibroza interstiţială şi cicatricială (prin necroză focală post-ischemică) predispun la inomogenitatea conducerii miocardice. Se consideră că în declanşarea aritmiilor poate fi implicat şi tonusul simpatic crescut, întrucât la unii pacienţi s-a pus în evidenţă tahicardie sinusală înaintea debutului TV/FV[37]. Majoritatea tahiaritmiilor din CMH sunt de tip FV/TV polimorfă. TVS monomorfe sunt mai rare şi apar de obicei la pacienţi cu anevrism apical având aspect de BRD cu ax superior.

Medicamentele antiaritmice, inclusiv betablocantele sau amiodarona nu protejează de MSC şi nu sunt o alternativă la implantul ICD, ele nefiind indicate nici pentru tratamentul ESV sau a TVNS asimptomatice. *Ablaţia transcateter* este utilă la pacienţi cu TV monomorfă care prezintă episoade frecvente/incesante refractare la tratamentul medicamentos, o proporţie semnificativă din aceste cazuri necesitând abord epicardic. În prealabil este utilă examinarea prin rezonanţă magnetică nucleară cu scopul de a identifica anevrismul şi/sau zonele de fibroză care sunt ariile potenţial aritmogene şi pe care se concentrează de obicei *mapping-ul* la procedura de ablaţie[32]. ICD este singurul tratament eficace pentru prevenţia secundară şi primară a MSC la pacienţii cu CMH, ghidul ESC recomandând ca aceasta să se facă prin utilizarea unui calculator care estimează riscul la 5 ani pe baza unor parametri clinici, Holter, ecografici/RMN şi test de efort, ţinând cont de vârstă şi morbidităţi[31]•

TAHICARDII VENTRICULARE ÎN CANALOPATII

SINDROMUL DE QT LUNG

Mecanism

Sindromul de QT lung (LQTS) apare datorită creşterii duratei repolarizării ventriculare fie prin scăderea curenţilor repolarizanţi de K^+ fie prin creşterea curenţilor depolarizanţi de Na^+ sau Ca^{2+}. Prelungirea duratei potenţialului de acţiune cu menţinerea potenţialului membranar la valori apropiate de potenţialul de inactivare a curentului lent de Ca^{2+} determină tranziţii repetate între diversele stări ale acestuia (activ/inactiv) cu generarea de oscilaţii ale potenţialului membranar sub formă de postdepolarizări precoce. Inomogenitatea acestei prelungiri, dată de distribuţia inegală a diverselor canale ionice în grosimea miocardului ventricular determină o dispersie temporală şi spaţială importantă a repolarizării şi a perioadelor refractare şi creează posibilitatea apariţiei unui bloc de conducere unidirecţional şi a circuitelor de reintrare funcţionale. Perpetuarea acestui fenomen determină apariţia aritmiei caracteristice LQTS, torsada vârfurilor. Majoritatea curenţilor implicaţi în patogenia LQTS sunt modulaţi de sistemul nervos simpatic, explicând favorizarea aritmiilor de către catecolamine dar şi apariţia stimul-specifică a aritmiilor în diferite forme de LQTS.

LQTS congenital este consecinţa unor anomalii genetice afectând cel mai adesea structura canalelor ionice şi a unor proteine responsabile de funcţionarea normală a acestora. În acest moment sunt descrise 16 tipuri de LQTS congenital şi foarte probabil lista este deschisă, chiar dacă incidenţa tipurilor recent descrise este foarte redusă. *Sindromul Romano-Ward* este forma cea mai comună de LQTS, în care sunt afectate. doar proprietăţile electrice ale inimii, în timp ce alte forme sunt asociate cu manifestări extracardiace cum ar fi surditate (LQTS5 forma homozigotă, sindromul Jervell şi Lange-Nielsen), slăbiciune musculară

intermitentă şi anomalii osoase (LQTS 7, sindromul Andersen-Tawil), şi autism (LQTS8, sindrom Timothy). Cele mai frecvente tipuri de LQTS sunt LQTS l (30-35% din cazuri, gena responsabilă KCNQ I codificând canalul de K+ responsabil de curentul cu cinetică lentă IKs), LQTS2 (25-30% din cazuri, gena responsabilă KCNH2 codificând canalul de K^+ responsabil de curentul cu cinetică rapidă IKr) şi LQTS3 (gena responsabilă SCNSA codificând subunitatea alfa a canalului de Na^+).

LQTS dobândit este rezultatul unor factori care pot influenţa în diverse moduri repolarizarea celulară cum ar fi *medicamente antiaritmice* (amiodarona, sotalol) sau din alte clase teraputice (antihistaminice, antibiotice, antipsihotice), liste extinse putând fi găsite online, dar şi a altor factori cum ar fi *hipopotasemia, ischemia miocardică, hipotiroidismul, bradicardia.* Efectul acestor factori poate fi aditiv cu o anomalie genetică, chiar cu expresie fenotipică minoră.

Electrocardiograma

Diagnosticul presupune măsurarea pe electrocardiogramă a unui interval QT corectat > 480 msec sau un scor Schwartz >3, sau identificarea unei mutaţii genetice patogenice[3 1]. Astfel, măsurarea corectă a intervalului QT este foarte importantă şi ea se face în mod ideal în derivaţiile DII şi VS, iar pentru identificarea finalului undei T cea mai folosită metodă este metoda tangentei (se trasează o tangentă la panta descendentă cea mai abruptă a undei T până la intersecţia cu linia izoelectrică)[3 8]. Uneori, când suspiciunea de QT lung este înaltă dar pe ECG de repaus se măsoară un QT normal, este utilă măsurarea intervalului QT pe înregistrarea Holter sau în perioada de recuperare a testului de efort cardiovascular. Uneori, datorită unei repolarizări ventriculare foarte lungi poate să apară un bloc AV grad II tip 2: 1.

Aritmia tipică LQTS este torsada vârfurilor; poate fi iniţiată prin: (1) secvenţă scurt-lung-scurt, cu o ESV cu interval de cuplaj scurt; (2) în contextul creşterii frecvenţei sinusale prin inadecvata adaptare a duratei repolarizării la frecvenţă; (3) modificarea instantanee a repolarizării datorită unui complex de fuziune. Aspectul electrocardiografic este de tahicardie ventriculară polimorfă cu rotirea ciclică a axului electric cu 180°. Aceasta poate fi autolimitată sau poate degenera în fibrilaţie ventriculară39.

Tratament

Tratamentul cronic include, obligatoriu măsuri de *modţficare a stilului de viaţă* (evitarea hipopotasemiei, a drogurilor care prelungesc QT, a sportului competiţional), tratament *beta-blocant,* (preferat este nadolulul), iar în cazuri cu risc înalt de moarte subită cardiacă şi aritmii ventriculare sau sincope sub tratament beta-blocant maximal se poate efectua *simpatectomie stângă sau bilaterală.* În cazul pacienţilor cu LQTS şi stop cardiac resuscitat sau sincope este indicată implantarea unui ICD. Adesea există terapii inadecvate ale ICD legate de faptul că episoadele de torsada vârfurilor sunt lungi dar adesea autolimitate spontan iar şocurile aplicate de dispozitiv induc stimulare simpatică. Din acest motiv programarea adecvată a ICD, cu intervale de detecţie lungi înainte de aplicarea terapiei este foarte importantă. Stimularea atrială pentru prevenţia bradicardiei poate fi de asemenea utilă atunci când se decide implantul. În LQTS3 se pot tenta şi medicamente care blochează canalele de Na^+ (mexiletin, ranolazina)[3 I_

SINDROMUL BRUGADA

Sindromul care poartă numele lui Pedro Brugada are o lungă istorie care începe cu descrierea la începutul secolului 20 a unor cazuri endemice de moarte subită în somn la bărbaţi aparent sănătoşi, context cunoscut sub numele de *Bangungut* în Filipine, *Lai-Tai* în Tailanda, *Pokkuri* în Japonia şi *"Moartea în somn a bărbaţilor"* în China. În 1992 se descriu primele 8 cazuri de oprire cardiacă resuscitată la indivizi aparent sănătoşi care aveau supradeni-

velare persiste_!1tă de ST în derivaţiile precordiale drepte. In 1997 este definit *"sindromul Brugada"* (SBr), identificând un fenotip care asociază moartea subită cu prezenţa blocului de ramură dreaptă şi cu supradenivelarea persistentă de segment ST. Natura genetică a sindromului a fost descoperită abia în 1998 prin identificarea mutaţiei *"loss-of-function"* la nivelul unităţii principale a canalului de sodiu (SCN5A). Natura genetică a bolii s-a dovedit a fi mult mai complexă decât se bănuia initial majoritatea variantelor genetice fiind pra,cti necunoscute. Prevalenţa SBr pare să fie de 1:5000-1 :2000, responsabil de circa 4% din marţile subite şi de 20% din marţile subite pe cord aparent normal fiind de IO ori mai prevalent la bărbaţi comparativ cu femeile[40].

Mecanismul electrofiziologie a fost descoperit mult după comunicarea sindromului şi este încă subiect de controversă. SBr intră în familia *"sindroame/or J"* sau de *"repolarizare precoce"* iar mecanismul morţii subite este TV polimorfă sau FV generate prin reintrare locală de faza a 2a. În mod normal, există o neomogenitate electrică între endocard şi epicard, mai accentuată în regiunea tractului de ejecţie al ventriculului drept. La acest nivel există un curent de K^+ Ito proeminent care face ca, în prezenţa diminuării curentului de Na^+, să se creeze o diferenţă semnificativă a duratei potenţialului de acţiune între epicard şi endocard, creându-se premize pentru depolarizare de vecinătate (reintrare de faza a 2a).

Diagnosticul SBr se bazează pe aspectul fenotipic al electrocardiogramei, exclusiv de tipul l: supradenivelare de ST 2:2 mm în cel puţin o derivaţie precordială dreaptă spontan sau prin poziţionarea electrodului V_2 în spaţiul intercostal 1l, III sau IV sau prin test farmacologic (ajmalina, flecainida, procainamida). Tipurile 2 şi 3 nu sunt considerate diagnostice (Figura 1O).

De menţionat că aspectul ECG de tip 1 poate apărea şi în alte circumstanţe *(fenocopii)* are trebuie excluse (ex. embolie pulmonară, ischemie de ventricul drept etc.). Unele medicamente (propofol, tluoxetina, antidepresivele triciclice) pot genera un aspect ECG Brugada I *(SBr dobândit).* Aspectul electrocardiografic nu este, de asemenea, constant, el putând fi indus incidental de anumiţi precipitanţi (febra, de exemplu). Aritmiile supraventriculare (în mod special FA) sunt înregistrate la o cincime din pacienţi. Moartea subită survine mai ales în situaţii de tonus vaga! crescut (somn, după efort etc.), iar mai puţin de jumătate din pacienţi pot avea episoade sincopale (inclusiv sincope vagale) precedând episodul de tahicardie ventriculară. Combinaţia istoricului de sincope cu modelul electrocardiografic Brugada 1 este un important predictor de risc. Fragmentarea QRS sau supradenivelarea post-efort a QRS reprezintă markeri de risc.

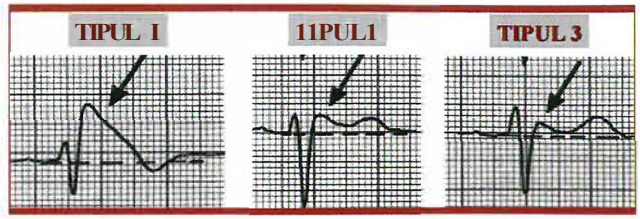


Figura 1Q - Tipurile de electrocardiogramă în sindromul Brugada.

Gestionarea pacienţilor cu SBr include educaţia (evitarea medicamentelor incriminate în producerea formei dobândite şi combaterea rapidă a febrei cu antipiretice), implantarea ICD ca şi principală măsură de prevenţie în profilaxie secundară sau la pacienţii cu mare risc, eventual tratamentul cu chinidină (care inhibă curentul I_{10} şi previne reintrarea de faza a 2-a) la pacienţii cu furtună electrică sau care nu pot primi un ICD. Ablaţia transcater de "omogenizare" a substratului epicardic poate fi o alternativă terapeutică la pacienţi selectaţi.

TAHICARDIA VENTRICULARĂ POLIMORFĂ CATECOLAMINERGICĂ

Mecanism

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică familială (CPVT) este o canalopatie

genetică cu risc mare de MSC, caracterizată prin apariţia de tahiaritmii ventriculare în condiţii de stimulare adrenergică, la pacienţi cu cord structural normal şi electrocardiogramă de repaus normală. În majoritatea cazurilor mutaţiile acestea apar în gena care codifică receptorul de ryanodină (RYR2), alte mutaţii fiind la nivelul genelor care codifică calsequestrina (CASQ2), triadina (TRDN) sau calmodulina (CALMI, CALM2, CALM3). Aceste anomalii sunt responsabile de alterarea capacităţii reticulului sarcoplasmic de a controla adecvat eliberarea de Ca^{2+} în cadrul cuplului electrocontractil, determinând "scăpări" necontrolate de Ca^{2+} prin canalul specific al reticulului sarcoplasmic (receptorul ryanodinic). Catecolaminele, prin intermediul AMPc exacerbează acest fenomen, servind ca şi factor declanşator al aritmiilor. Excesul de Ca^{2+} intracelular este expulzat prin intermediul antiportului $3Na^{+}$/c a^{2+} care schimbând cei doi ioni în proporţie inegală generează un curent depolarizant care este responsabil de aparţia postdepolarizărilor tardive. Fenomenul este mai pregnant la nivelul fibrelor Purkinje[3 7]_

Electrocardiograma

ECG de repaus este de princ1pţu normală Uneori mutaţiile RYR2 se pot prezenta cu bradicardie, prin disfuncţie sinusală concomitentă. La testul de efort există o progresie tipică a aritmiilor prin apariţia ESV iniţial monomorfe izolate, nesistematizate, apoi bigeminate, apoi cuplate (eventual bidirecţionale) şi în continuare a salvelor de TVNS. Aritmia tipică este tahicardia ventriculară bidirecţională. ESV au cuplaj lung (>400 ms) şi se prezintă cu 2 morfologii preferenţiale: BRS cu ax inferior şi respectiv BRD cu ax superior. Rar, la testul de efort se declanşează TV polimorfă care poate degenera în FV[4 1].

Tratament

Toţi pacienţii diagnosticaţi cu CPVT inclusiv cei asimptomatici trebuie trataţi pe termen lung, metodele terapeutice cuprinzând modificarea stilului de viaţă, medicamentele, denervarea simpatică şi implantul de ICD. Este interzisă practicarea sporturilor de performanţă, a eforturilor mari susţinute şi a situaţiilor cu stres. *Beta-blocantele* în doza maximă tolerată sunt indicate la toţi pacienţii simptomatici spontan sau care au aritmii la proba de efort. Sunt preferate cele neselective, cel mai eficace fiind considerat nadololul. După atingerea dozei maxime tolerate, eficacitatea tratamentului se verifică prin proba de efort, prezenţa aritmiilor ventriculare mai susţinute decât cuplete (inclusiv) fiind considerată factor de risc pentru evenimente ulterioare. Când beta-blocantele nu sunt eficace în monoterapie este rezonabilă asocierea de *flecainidă* datorită efectului ei adiţional de blocare a receptorului ryanodinic. *Denervarea simpatică* cardiacă este rezonabilă când tratamentul medicamentos maximal cu beta-blocant şi flecainidă nu controlează aritmia sau când pacienţii sunt intoleranţi la beta-blocante. *Implantul de* ***!CD*** este indicat adiţional tratamentului medicamentos la toţi pacienţii cu MSC resuscitată sau la cei care fac aritmii susţinute de tip TV polimorfă sau TV bidirecţională sub tratament medical optim. Decizia de implant trebuie atent cântărită având în vedere că aritmiile din CPVT se opresc adesea spontan iar şocul administrat poate, prin stresul produs, să funcţioneze ca şl factor precipitant al aritmiilor[3 1].

BIBLIOGRAFIE

1. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association Consensus Document on the Management of Supraventricular Arrhythmias: Endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulaci6n Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). Arrhythm Electrophysiol Rev 2016;5(3):210-24.
2. Alzand BSN, Crijns HJGM. Diagnostic criteria of broad QRS complex tachycardia: Decades of evolution. Europace 2011;13:465-472.

3. Garner JB, Miller JM. Wide Complex Tachycardia - Ventricular Tachycardia or Not Ventricular Tachycardia, That Remains the Question. Arrhythmia Electrophysiol Rev 2013; 2:23.
4. Su L, Borov S, Zrenner B. 12-lead Hoher electrocardiography: Review of the literature and clinica) application update. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie 2013;24:92-96.
5. Dan G-A, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinica! decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Soci. Europace 2018;20(5): 1-42.
6. Members of the Sicilian Gambit. Review The ' Sicilian Gambit ' A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. 1991; 84(4): 1112-1131.
7. Martinez-Rubio A, Tamargo J, Dan G-A, eds. Antiarrhythmic Drugs. Springer Verlag London; 2020.
8. Dan G-A, Dobrev D. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: Imminent impulses are emerging. IJC Hear Vase 2018;21:11-15.
9. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Kalman JM. Atrial Tachycardia: Mechanisms,Diagnosis, and Management. Curr Probi Cardio! 2005;30(IO): 529-73
IO. Leone Iii F, Bagliani G, Boriani G, Padeletti L. Arrhythmias Originating in the Atria. Card Electrophysiol Clin2017;9(3):383-409.
11. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, Fynn SP, Singarayar S, Vohra JK, Morton JB, Sparks PB, Kalman JM. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. J Am Coli Cardio! 2006;48(5): JO IO-7.
12. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020; 41(5): 655-720.
13. Santucci PA, Varma N, Cytron J, Akar JG, Wilber DJ, Al Chekakie MO, Brysiewicz N. Electroanatomic mapping of postpacing intervals clarifies the complete active circuit and variants in atrial flutter. Heart Rhythm 2009; 6(11): 1586-95.
14. Brodsky MA, Allen BJ, Grimes JA, Gold C. Enhanced atrioventricular conduction during atrial flutter after intravenous adenosine. N Engl J Med 1994;330(4):288-9.
15. Dan GA. Changing the paradigm to understand and manage atrial fibrillation. In: Dan GA, Luna AB de, A.J.Camm, eds. Atrial Fibrillation Therapy Springer; 2014. p. 127-165.
16. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. Hear Rhythm 2016;13: 1418-1424.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte B Van, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, Caterina R De, Deftereos S, Dobrev D, Ferm JM, Filippatos G, Fitzsimons D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace 2016; 18: 1609-1678.
18. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. Lancet 2010;375: 1212-1223.
19. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practicai Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39: 1330-1393.
20. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. Nat Rev Cardio! 2017; 14:627-628.

21. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinica] Practice Guidelines and the Heart R. J Am Coli Cardio I 2019;74: I04-132.
22. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NAM 3rd, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, lndik JR, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen WK, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinica] Practice Guidelines and the Heart Rhythm Societ.y. J Am Coli Cardio I 2016; 67(13): e27-el 15.
23. Di Biase L, Gianni C, Bagliani G, Padeletti L. Arrhythmias lnvolving the Atrioventricular Junction. Card Electrophysiol Clin 2017; 9(3): 435-52
24. Al-Khatib SM, Pritchett EL. Clinica] features of Wolff-Parkinson-White syndrome. Am Heart J. 1999; 138:403-13.
25. Katritsis DG, Wellens HJ, Josephson ME. Mahaim Accessory Pathways. Arrhythm Electrophysiol Rev 2017; 6: 29-32.
26. Copetti R, Proclemer A, Paolo Pillinini P, et al. Life-threatening proarrhythmia in a patient with orthodromic atrioventricular tachycardia treated with low-dose adenosine. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16(1): 106.
27. Svendsen JH, Dagres N, Dobreanu D, et al. Current strategy for treatment of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and asymptomatic preexcitation in Europe: European Heart Rhythm Association survey. Europace 2013; 15(5): 750-3.
28. Cantillon DJ. Evaluation and management of premature ventricular complexes.Cleve Clin J Med 2013;80(6):377-87.
29. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinica! Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm 2018;15(10): e73-el89.
30. Yokokawa M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi F Jr, Alguire C, Armstrong W, Crawford T, Jongnarangsin K, Oral H, Morady F, Bogun F.Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm 2012;9(1):92-95.
31. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hataia R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvăl TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36(41):2793-2867.
32. lssa ZF, Miller JM , Douglas P. Zipes DP eds. Clinica) Arrhythmology and Electrophysiology (Third Edition) A Companion to Braunwald's Heart Disease, Elsevier, Philadelphia 2019. p:816-857.
33. Kurosaki K, Nogami A, Shirai Y, Kowase S. Positive QRS complex in lead I as a malignant sign in right ventricular outtlow tract tachycardia: comparison between polymorphic and monomorphic ventricular tachycardia. Circ J 2013; 77(4):968-74.
34. Liang JJ, Prasad A, Cha Y-M. Temporal evolution and implications of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction.Cardiol Rev 2013 ;21 :289-94.
35. Dukkipati SR, Koruth JS, Choudry S, Miller MA, Whang W, Reddy VY. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease: lndications, Strategies, and Outcomes-Part li. J Am Coli Cardiol 2017;70(23):2924-294 I.

36. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wi Ide AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. Heart Rhythm 2019;16(11): e301-e372.
37. Zipes D, Jalife J Stevenson WG eds Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside (Seventh Edition), Elsevier, Philadelphia 2018.
38. Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. Curr Cardio! Rev 2014; 10(3): 287-294.
39. Natale A, Wazni O eds. Handbook of cardiac electrophysiology, Informa healthcare, London 2007.
40. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coli Cardio! 2018;72:1046-1059.
41. Watanabe H, Knollmann BC. Mechanism underlying catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and approaches to therapy. J Electrocardiol. 2011 ;44(6):650-5.

CAPITOLUL

24

Tulburările de conducere, stimularea electrică cardiacă

Etiopatogeneză şi clasificare 509
Bradiaritmiile cu origine la nivelul nodului sinusal ..... 51 O
Blocurile atrioventriculare 515
Tulburările de conducere intraventriculară . 517
Recomandări de cardiostimulare permanentă la categorii speciale de pacienţi 520
Cardiostimularea temporară 520
Aspecte tehnice ale stimulării cardiace 521
Bibliografie 254

Bradiaritmiile se definesc arbitrar ca scăderea frecvenţei cardiace sub 60 bătai/minut, chiar dacă în unele situaţii această scădere este fiziologică (sportivi de performanţă, adolescenţi, în timpul somnului) şi această limită poate fi diferită la copii în funcţie de vârstă. Astfel, bradicardia ar putea fi definită ca frecvenţe cardiace inadecvat scăzute în raport cu vârsta, sexul, nivelul de activitate şi de antrenament fizic al pacientului [1].

ETIOPATOGENEZĂ ŞI CLASIFICARE

Bradicardiile pot să apară prin afectarea diferitelor structuri ale sistemului excitoconductor (Tabelul 1): bradiaritmii prin disfuncţia nodului sinusal, tulburări de conducere atrioventriculară şi tulburări de conducere intraventriculară. Ultimele, deşi nu se asociază întotdeauna cu scăderea frecvenţei cardiace, sunt discutate în acest capitol datorită mecanismelor comune de producere şi datorită potenţialului evolutiv spre diferite grade de bloc atrioventricular (AV).

Bradiaritmiile se produc prin alterarea, de către *factori intrinseci* sau *extrinseci* (Tabelul 2), a automatismului şi/sau conductibilităţii celulelor care alcătuiesc sistemul excitoconductor. *Factorii intrinseci* sunt procese patologice locale, limitate la anumite zone ale sistemului excitoconductor, care alterează atât structura, cât şi funcţia acestuia. Diferitele etiologii au prevalenţă diferită în funcţie de vârsta pacienţilor. La pacienţii tineri, afectarea nodului sinusal sau a nodului atrioventricular apare cel mai frecvent în cadrul cardiopatiilor congenitale (de ex. disfuncţia nodului sinusal în defectul septal atrial tip sinus venos, sau absenţa nodului sinoatrial în izomerismul atrial stâng, afectarea nodului atrioventricular în transpoziţia vaselor mari corectată anatomic, defectul septal ventricular, canalul atrioventricular comun, boala Ebstein ş.a.) şi iatrogen după intervenţiile chirurgicale de corecţie a acestora, sau datorită unor canalopatii (muta-

TABELUL 1. **Clasificarea anatomică a bradiaritmiilor**

Bradiaritmii prin disfuncţia nodului sinusal
Bradicardia sinusală
Pauza sinusală
Oprirea sinusală
Blocurile sinoatriale
Sindromul tahicardie-bradicardie
Incompetenţa cronotropă
Tulburări de conducere atrio-ventriculară
Blocul atrioventricular de gradul I
Blocul atrioventricular de gradul II
Blocul atrioventricular de gradul II tip 1 (Wenckebach)
Blocul atrioventricular de gradul II tip 2
Blocul atrioventricular 2:1
Blocul atrioventricular de grad înalt
Blocul atrioventricular complet
Tulburări de conducere intraventriculară
Blocul de ramură dreaptă
Blocul de ramură stângă
Hemiblocul anterior stâng
Hemiblocul posterior stâng
Blocurile bifasciculare şi blocul trifascicular
Tulburările de conducere intraventriculară nespecifice

TABELUL 2. **Principalele cauze ale bradicardiei de origine sinusală** [modificat după (2), (4)]

Intrinseci	**Extrinseci**
Degenerescenţa senilă (involuţie)	Hiper-vagotonie
Cardiopatie ischemică	Răspuns autonom cardioinhibitor
Canalopatii	Sindrom de apnee în somn
Boli cardiace congenitale	Hipertensiune intracraniană
Boli infiltrative	Metabolici
Boli inflamatorii	Medicamente
Infecţii	Antiaritmice
Asociat valvulopatiilor calcifice	Ivabradină
Boli neuromusculare	Medicamente hipotensoare
latrogen: postchirurgical, ablaţii, transplant cardiac	Clonidină
	Metildopa
	Opioide: morfina
	Medicaţie psihotropă
	Inhibitori de colinesterază

ţiile genelor *SCN5A, HCN5, KCNQ1*). În cazul pacienţilor adulţi, bradicardia apare mai frecvent datorită ischemiei acute în cadrul unui sindrom coronarian acut (tranzitor, prin mecanism reflex, sau persistentă, prin afectarea ischemică a structurilor cardiace excito-conductoare) sau ischemiei cronice, prin afectare inflamatorie (în cadrul colagenozelor, lupus eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, sclerodermie) sau infecţioasă (endocardită infecţioasă, miocardită, boala Lyme) a ţesutului excito-conductor, dar pot să apară şi în contextul cardiomiopatiilor sau al bolilor infiltrative (amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză, boala Anderson-Fabry). Principalele cauze ale disfuncţiei de nod sinusal, precum şi a blocului atrioventricular la pacienţii vârstnici sunt degenerescenţa ţesutului excitoconductor sau afectarea acestuia prin extinderea depozitelor calcare de la nivel valvular (stenoza aortică, calcifierea inelului mitral).

Factorii extrinseci sunt factori cu acţiune generală care modulează proprietăţile sistemului de conducere (adesea la niveluri multiple) fără a produce modificări structurale[2]. O cauză frecventă este accentuarea tonusului vegetativ parasimpatic, în cazul pacienţilor tineri sau al atleţilor, sau prin mecanism reflex vaso-vagal, situaţional (post-micţional, post-prandial, tuse) sau în cazul hipersensibilităţii carotidiene. La fel de frecvent, bradicardia poate fi consecinţa administrării unor medicamente antiaritmice (betablocante, blocante de canale de calciu nondihidropiridinice, antiaritmice de clasa IA, IC, III, adenozină, digoxin), medicamente cu acţiune asupra nodului sinusal (ivabradină), neurotrope (clonidină, metildopa) şi psihotrope (antidepresive tricilice, fenitoină, litiu, fenotiazine). Şi dezechilibrele metabolice pot determina bradicardie reversibilă (hipo/hiperpotasemie, hipoxie, hipercapnie, hipotermie, hipotiroidism) (Tabelul 2).

Aceşti factori pot să fie implicaţi independent sau simultan în mecanismul bradicardiei. Atunci când bradicardia este *persistentă,* cel mai frecvent este implicat un factor intrinsec, însă atunci când bradicardia este *intermitentă,* mecanismele pot fi intricate şi etiologia greu de stabilit[3].

TABLOUL CLINIC

Indiferent de structura implicată şi de mecanismul de producere, consecinţa **hemodinamică** a bradiaritmiilor este scăderea debitului cardiac, frecvenţa cardiacă fiind unul din cei doi factori care îl condiţionează (debitul cardiac = frecvenţa cardiacă x volumul bătaie). Volumul bătaie poate creşte compensator (ex. prin creşterea volumului telediastolic al ventriculului stâng datorită duratei crescute a diastolei, creşterea inotropismului prin mecanismul Frank-Starling) până la o limită astfel încât, în repaus, bradicardia poate fi silenţioasă clinic. Coexistenţa unor afecţiuni care reduc volumul bătaie (cardiomiopatii, regurgitări valvulare severe, disfuncţie sistolică a ventriculului stâng) determină apariţia modificărilor hemodinamice la scăderi de mai mică amploare a frecvenţei cardiace, fapt care are importanţă pentru stabilirea recomandărilor de tratament al bradicardiei la aceşti pacienţi.

Asincronismul de contracţie atrioventriculară (în blocul AV complet) şi regurgitarea mitrală diastolică (în cazul unui interval PR foarte lung, peste 300 msec în blocul AV de gradul I sau blocul de gradul II tip I) sunt factori care contribuie suplimentar la scăderea debitului cardiac, cu importanţă clinică atunci când performanţa ventriculară este alterată[3].

Manifestările clinice sunt consecinţa reducerii perfuziei tisulare datorită scăderii debitului cardiac; ţesutul cel mai sensibil la hipoperfuzie este sistemul nervos, de aceea bradiaritmiile produc, în primul rând, simptome neurologice (fatigabilitate, ameţeli, tulburări cognitive, sincopă) a căror severitate depinde de modul de apariţie (progresiv sau brusc), de tipul bradicardiei (persistentă sau intermitentă), de contextul în care apare (în repaus sau la efort), de gradul reducerii debitului cardiac, dar şi de statusul circulaţiei cerebrale (vârstnicii cu ateroscleroză cerebrală au simptome mai frecvente şi mai severe); alte simptome provin din accentuarea disfuncţiei unor organe cu o suferinţă preexistentă, cum ar fi agravarea unei insuficienţe renale, scăderea pragului anginos, sau din agravarea unor simptome preexistente, dispnee sau decompensarea unei insuficienţe cardiace (Tabelul 3). Pentru că uneori simptomele apar doar în condiţii fiziologice particulare, mai ales în cazul bradicardiilor intermitente, corelarea simptomelor cu bradicardia poate fi dificilă.

TABELUL 3. **Principalele simptome produse de bradiaritmii** [modificat după (3)]

Simptome neurologice
Ameţeli, vertij
Tulburări de vedere
Sincopă, pre-sincopă
Astenie, fatigabilitate
Tulburări cognitive (atenţie, concentrare, memorie)
Tulburări emoţionale (apatie, iritabilitate)
Simptome cardiace
Palpitaţii cu ritm rar
Dispnee
Agravarea unei insuficienţe cardice preexistente
Durere toracică
Manifestări renale
Agravarea unei insuficienţe renale preexistente
Manifestări generale
Scăderea capacităţii de efort (prin incompetenţa cronotropă)

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Când sunt persistente, diagnosticul bradiaritmiilor se stabileşte prin *ECG standard În 12 derivaţii.* Dacă ele au caracter intermitent, sugerat de tabloul clinic, sunt necesare înregistrări ECG de durată variabilă, care depinde de frecvenţa de apariţie a simptomelor (Tabelul 4). Înregistrările de tip Holter reprezintă înregistrarea a trei până la doisprezece derivaţii ECG simultan şi continuu pentru 24 ore sau până la 7 zile şi permit corelarea simptomelor cu modificările ECG. Dacă simptomele sunt rare, se pot folosi dispozitive de tip *event recorder,* fie sub forma unui dispozitiv extern, cu doi electrozi, pe care pacientul îl aşează pe torace în momentul simptomelor şi se înregis-

trează 30 sec de traseu ECG într-o singură derivaţie, fie sub forma dispozitivelor de tip *loop-recorder implantabil.* Acestea se inseră subcutanat (în zona precordială) şi, spre deosebire de dispozitivele externe, înregistrează fragmente de traseu ECG automat, atunci când frecvenţa cardiacă scade sub o valoare prestabilită, sau la momentele indicate de către pacient, când este simptomatic (prin activare folosind un dispozitiv extern). Dispozitivele inteligente (ceas de mână, telefon mobil) sunt la ora actuală tot mai mult folosite pentru documentarea ECG a ritmurilor cardiace anormale.

TABELUL 4. **Modalităţi de monitorizare ECG în funcţie de frecvenţa simptomelor** [modificat după (3)]

Frecvenţa simptomelor	Metoda de monitorizare
Zilnic	Holter, 24 de ore Telemetrie intra-spitalicească
De 2-3 ori/saptamană	Holter, 48-72 de ore Telemetrie intra-spitalicească
Săptămânal	Holter, 7 zile „Event recorder" extern
Lunar	„Event recorder" extern
Simptome rare	„Loop recorder" implantabil

Testele de provocare (Tabelul 5) sunt explorări care pornesc de la premiza că tulburările de ritm apărute în timpul testului sunt similare celor care au produs simptomele spontane. Ele pot contribui la evaluarea proprietăţilor intrinseci ale ţesutului excitoconductor şi a felului în care factori extrinseci modulează funcţia acestuia. Aceste teste vor fi detaliate în contextul tipurilor de bradiaritmii la al căror diagnostic pot contribui.

TABELUL 5. **Teste de provocare utilizate în diagnosticul bradiaritmiilor** [adaptat după (3)]

Testul	Afecţiunea vizată
Compresia sinusului carotidian	Sindromul de hipersensibilitate carotidiană
Testul mesei înclinate	Sincopa vasovagală ortostatică
Testarea de efort	Incompetenţa cronotropă Sincopa situaţională
Studiul electrofiziologie	Disfuncţia nodului sinusal Localizarea tulburărilor de conducere AV

BRADIARITMIILE CU ORIGINE LA NIVELUL NODULUI SINUSAL

Bradiaritmiile cu origine la nivelul nodului sinusal au ca substrat automatismul diminuat sau abolit al celulelor pacemaker sau tulburarea conducerii potenţialului de acţiune de la celulele pacemaker la ţesutul atrial, asociate uneori cu automatism anormal al centrilor ectopici atriali.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul bradiaritmiilor cu origine la nivelul nodului sinusal este sugerat de tabloul clinic (Tabelul 2) şi se confirmă prin ECG standard. Dacă simptomele au caracter intermitent, uneori sunt necesare monitorizări ECG de durată prelungită (Tabelul 3) sau teste de provocare (Tabelul 4).

Disfuncţia intrinsecă sau extrinsecă a nodului sinusal poate să aibă mai multe **manifestări** ECG, dintre care cele mai frecvente sunt:

a. *Bradicardia sinusală,* scăderea frecvenţei undelor P sub 60/minut, are semnificaţie patologică atunci când este inexplicabilă, neadaptată condiţiilor fiziologice şi simptomatică în repaus şi/sau la efort. Pentru a evalua proprietăţile intrinseci ale nodului sinusal, se poate determina frecvenţa intrinsecă a acestuia neinvaziv prin blocarea influenţelor vegetative cu propranolol (i.v. 0.2 mg/kg) şi atropină (0.04 mg/kg). Frecvenţa cardiacă obţinută se corelează cu vârsta pacientului (VN 117.2-0.53x vârsta)3. Pornind de la premisa că, după

stimulare atrială, timpul de reluare a activităţii nodului sinusal depinde de proprietăţile intrinseci ale acestuia, se poate efectua studiu electrofiziologie cu măsurarea timpului de recuperare a nodului sinusal *(sinus node recovery time* - SNRT), SNRT corectat în funcţie de frec-venţa de stimulare atrială *(corrected SNRT* - cSNRT) şi timpul de conducere sino-atrială *(sinoatrial conduction time- SA CT),* care însă au sensibilitate şi specificitate diagnostică scăzute şi sunt folosite uneori pentru cazurile care necesită argumente diagnostice suplimentare. Astfel, un SNRT >3 s sau cSNRT >800 ms indică o disfuncţie intrinsecă a nodului sinusal.

Frecvent, cauza bradicardiei sinusale este extrinsecă, prin mecanism reflex (mediată neural) cu creşterea exagerată a tonusului vaga!. Poate să apară în context de ortostatism prelungit sau de solicitare emoţională (frică, durere) care determină activarea simpatică tranzitorie, urmată de reacţie vagală compensatorie exagerată, situaţional în condiţii ca micţiune, defecaţie, tuse, sau printr-un reflex inhibitor care porneşte de la receptorii mecanici ai sinusului carotidian şi se produce la rotirea sau înclinarea capului, trecerea lamei de bărbierit etc. În toate cazurile, nodul sinusal şi nodul atrioventricular sunt normofuncţionale, însă creşterea reflexă a tonusului vagal determină inhibiţia celor două structuri şi bradicardie sau asistolă. Pentru evidenţierea bradicardiei sinusale reflexe, se poate efectua testul mesei înclinate *(tilt-test).* Acesta se desfaşoară în două faze: *pasivă* (20-45 minute, apoi masa înclinată la 60°-70° 15-20 minute) şi *de provocare* (cu nitroglicerină sublingual sau isoproterenol intravenos, 15-20 minute), dacă prima fază a fost fără răspuns. Răspunsul pozitiv poate fi de tip „vasodepresor", cu scăderea semnificativă a presiunii arteriale, „cardioinhibitor", cu bradicardizare semnificativă, sau „mixt" şi trebuie diferenţiat de hipotensiunea ortostatică.

b. *Pauza* sinusală (oprirea temporară a formării impulsurilor la nivelul nodului sinusal) *şi oprirea sinusală* (absenţa completă a formării impulsurilor la nivelul nodului sinusal), manifestate prin absenţa undelor P sinusale, conduc la pauze în activitatea electrică a cordului, care se reia fie prin bătăi sinusale, fie prin bătăi atriale, joncţionale sau chiar ventriculare de scăpare. Intervalul PP care delimitează pauza nu este un multiplu al intervalului PP de bază.

c. *Blocul sinoatrial* apare prin alterarea conducerii impulsului sinusal la atrii, în zona celulelor tranziţionale. *Blocul sinoatrial de gradul I* nu poate fi identificat pe ECG de suprafaţă, întârzierea ieşirii impulsului din nodul sinusal fiind constantă. *Blocul sinoatrial de gradul II,* similar blocului atrioventricular de gradul II, recunoaşte mai multe subtipuri care pot fi evidenţiate prin analiza succesiunii undelor P: dublare bruscă a intervalului PP în *blocul sinoatrial de gradul II tip* II, sau perioade de scurtare progresivă a intervalului PP, terminate cu un interval PP alungit în *blocul sinoatrial de gradul II tip I* (perioade Wenckebach). *Blocul sinoatrial de gradul II 2: 1* poate simula bradicardia sinusală, însă la debutul său se surprinde dublarea bruscă a intervalului PP. *Blocul sinoatrial de gradul III* se traduce prin absenţa totală a undelor P, fiind practic imposibil de diferenţiat de oprirea sinusală. Clasificarea tipurilor de bloc sinoatrial este mai degrabă de interes academic decât practic, având în vedere dificultatatea diferenţierii acestora pe electrocardiograma de suprafaţă în contextul aritmiei sinusale fiziologice.

d. *Sindromul tahicardie-bradicardie* constă în alternanţa unor episoade tahiaritmice atriale (fibrilaţie atrială, flutter atrial sau tahicardie atrială focală) cu ritmuri atriale bradicardice (bradicardie sinusală, pauze sinusale sau oprire sinusală). La finalul episoadelor tahiaritmice apar pauze de lungime variabilă, prin supresia nodului sinusal. Mai mult, medicaţia utilizată pentru tratamentul episodelor tahiaritmice agravează aceste ritmuri bradicardice. Cazurile de fibrilaţie atrială cu alură ventriculară spon-

tan joasă (până la bloc AV complet) în repaus care alternează cu transmitere atrioventriculară rapidă în cursul efortului fizic aparţin clinic şi terapeutic aceleiaşi categorii a sindromului tahicardie-bradicardie[3].

e. *Incompetenţa cronotropă* este inabilitatea nodului sinusal de a se adapta la efort. Incompetenţa cronotropă a fost descrisă fie ca inabilitatea de a atinge, la testul de efort, 85% din frecvenţa maximă teoretică sau 80% din rezerva cronotropă, fie ca incapacitatea de creştere a frecvenţei cardiace cu 1O bătăi/mini echivalent metabolic (MET)[5]. Rezerva cronotropă se calculează ca [(FCmax-FCrepaus)/(220-vârsta-FC max)] x 1006.

f. *Paralizia atrială* este situaţia în care nu există activitate electrică atrială şi atriul nu poate fi stimulat de către impulsuri externe.

TRATAMENT

Tratamentul bradiaritmiilor cu origine sinusală este dictat de severitatea tabloului clinic, de cauza şi de caracterul tranzitor (reversibil) sau permanent al bradiaritmiei (Figura 3).

Când scăderea frecvenţei cardiace se asociază cu alterarea stării de conştienţă sau cu semne de hipoperfuzie a altor organe vitale (ischemie miocardică acută, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală etc.), restabilirea acesteia trebuie făcută **de urgenţă** prin medicamente parasimpatolitice (atropină i.v. 0.5-1 mg repetat până la 32 mg) sau simpaticomimetice (dopamină i.v. 2-10 µg/kg/min, isoprenalină i.v. 2-1 O µg/min, adrenalină i.v. 0.05-2 µg/kg/min), ca alternativă la cardiostimularea temporară sau până când aceasta poate fi realizată[7]. Ulterior, este necesară identificarea cauzei bradicardiei, respectiv căutarea factorilor extrinseci corectabili: hipervagotonie (cu simptome asociate), diselectrolitemie, dezechilibre metabolice, medicaţie bradicardizantă. După depăşirea fazei acute, dacă toţi factorii extrinseci au fost corectaţi şi se constată caracterul ireversibil al bradiaritmiei, cardiostimularea temporară este urmată de implantarea de stimulator cardiac permanent.

Când tabloul clinic nu este de tip acut şi bradiaritmia sinusală nu se datorează unei cauze reversibile, pacientul trebuie adresat **(non-urgent)** unui centru de cardiostimulare permanentă. Deoarce bradicardia asociată disfuncţiei nodului sinusal nu a fost asociată cu un risc crescut de deces, stimularea cardiacă permanentă nu ameliorează supravieţuirea acestor pacienţi. În acest context, implantarea unui stimulator cardiac permanent este recomandată doar pentru îmbunătăţirea simptomatologiei[3] şi, în consecinţă, demostrarea relaţie.i dintre simptomele pacientului şi evenimentul bradicardic este de importanţă majoră în stabilirea indicaţiei de cardiostimulare. Există trei situaţii clinice distincte care stratifică indicaţia de cardiostimulare (Tabelul 6):

TABELUL 6. **Recomandările de cardiostimulare permanentă în bradicardiile de origine sinusală, conform Ghidului ESC** [adaptat după (3)]

Recomandarea	Clasa
- Boala de nod sinusal, când relaţia dintre bradicardie şi simptome este clar demonstrată	I
- Boala de nod sinusal, când relaţia dintre bradicardie şi simptome nu este certă*	IIb
- Bradicardie asimptomatică	III
Bradicardie intermitentă:	
- Oprire sinusală sau bloc sinoatrial, simptomatice	I
- Pacienţi cu istoric de sincopă şi pauze (spontane) asimptomatice >6 sec	IIa
- Bradicardie de cauză reversibilă	III

*Ghidul Asociaţiei Americane de Cardiologie (AHA/ACC) recomandă cardiostimularea la frecvenţe cardiace <40 bătăi/min, chiar dacă relaţia cu simptomele nu a fost riguros demonstrată (recomandare de clasa IIa)8.

a. Pentru bradicardiile **persistente,** implantarea unui stimulator cardiac permanent este indicată atunci când simptomele sunt considerate a se datora bradicardiei, şi poate fi luată în considerare atunci când simptomele sunt frecvente, dar dificil de interpretat.

b. La pacienţii cu bradicardie **intermitentă,** indicaţia de cardiostimulare depinde de natura intrinsecă sau extrinsecă a bradicardiei. în bradicardiile intermitente care survin prin disfuncţie *intrinsecă* a nodului sinusal, indicaţia se stabileşte în mod ideal prin documentarea legăturii dintre simptome şi evenimentul bradicardic care este reprezentat de pauze sinusale sau bloc sinoatrial la un pacient cu bradicardie sinusală asimptomatică de fond, fie de pauze sinusale semnificative (>3 s) la oprirea tahicardiei la un pacient cu sindrom bradicardie-tahicardie. Există, totuşi, pacienţi cu istoric de sincopă la care se surprind pauze spontane şi asimptomatice mai lungi de 6 secunde care, dacă nu sunt consecinţa tonusului vaga! crescut (atleţi, în timpul somnului etc.) sau a unor medicamente bradicardizante, ar justifica im-plantarea de stimulator cardiac permanent[3].

TABELUL 7. **Recomandările ESC de cardiostimulare permanentă la pacienţii cu sincopă reflexă** [modificat după (3)]

Recomandarea	Clasa
Pacienţi cu sindrom de sinus carotidian (tip cardioinhibitor) şi sincopă recurentă, fără prodrom	I
Pacienţi cu vârsta peste 40 de ani, istoric de sincopă recurentă, fără prodrom şi cu pauze (prin oprire sinusală şi/sau bloc AV complet) simptomatice, documentate	IIa
Pacienţi cu vârsta peste 40 de ani, sincopă recurentă, fără prodrom, *tilt-test* pozitiv (tip cardioinhibitor) şi tratament alternativ ineficient	IIb
Tilt-test pozitiv, dar fără răspuns cardioinhibitor	III

Dintre bradicardiile sinusale *extrinseci,* cardiostimularea permanentă poate fi luată în considerare în cazul celor induse medicamentos sau al sincopei reflexe cu răspuns cardioinhibitor, în anumite situaţii particulare (Tabelul 7). Bradicardiile cauzate de medicamente se remit după întreruperea administrării acestora, dar dacă medicamentul este indispensabil, continuarea administrării impune implantarea unui stimulator cardiac. Sincopa reflexă are prognostic benign, de aceea cardiostimularea este ultima opţiune terapeutică în cazuri foarte atent selecţionate. Astfel, cardiostimularea poate fi utilă pentru prevenirea consecinţelor traumatice atunci când sincopele sunt frecvente şi survin fără prodrom la pacienţi cu hipersensibilitatea sinusului carotidian, la care apare o pauză sincopală de peste 6 secunde la masaj de sinus carotidian. La pacienţii tineri, cu sincope precedate de prodrom şi fără consecinţe traumatice importante, implantarea de stimulator nu se justifică.

Legat de modul de cardiostimulare, pentru pacienţii cu disfuncţie de nod sinusal se recomandă stimularea bicamerală (atriu şi ventricul), superioară atât stimulării ventriculare unicamerale (risc crescut pentru fibrilaţie atrială, sindrom de pacemaker şi insuficienţă cardiacă) cât şi stimulării atriale unicamerale (în jur de 1% dintre pacienţii cu stimulator unicameral atrial dezvoltă anual tulburări de conducere atrioventriculară şi necesită reintervenţie pentru înlocuirea stimulatorului unicameral cu un dispozitiv bicameral). Când există incompetenţă cronotropă, sunt recomandate modurile de stimulare cu adaptarea frecvenţei la efort, iar când conducerea AV este prezervată, programarea unor algoritmi care să faciliteze depolarizarea ventriculară intrinsecă (şi reducerea stimulării ventriculare)3. În fibrilaţia atrială cu alură ventriculară spontan joasă se utilizează dispozitive unicamerale (ventriculare) cu adaptarea frecvenţei.

BLOCURILE ATRIOVENTRICULARE

Blocurile atrioventriculare (BAV) se definesc ca întârzierea sau blocarea transmiterii depolarizării atriale la ventriculi, atunci când aceasta survine în afara perioadei refractare fiziologice a joncţiunii atrioventriculare (extrasistolele atriale blocate nu aparţin acestei categorii). Tulburarea de conducere îşi poate avea sediul la nivelul nodului AV (bloc intranodal

sau suprahisian), al fasciculului His (bloc intrahisian) sau al ramificaţiilor sale (bloc infrahisian). Localizarea nodală are un prognostic mai bun şi abordare terapeutică diferită decât cea intra- sau infrahisiană2.

DIAGNOSTIC

Înregistrarea ECG standard este, de multe ori, suficientă pentru stabilirea tipului de bloc şi a localizării sale. După aspectul ECG de suprafaţă, se definesc trei grade de bloc AV care se corelează cu severitatea tulburării de conducere.

a. *Blocul AV de gradul I:* fiecare undă P este urmată de un complex QRS, dar intervalul PR este alungit peste 21 O msec. Sediul blocului poate fi nodal, hisian sau infrahisian.

b. *Blocul AV de gradul li:* intermitent, unda/undele P nu sunt urmate de complex QRS. Aspectul intervalului PR şi raportul dintre undele P blocate şi conduse definesc subtipurile de bloc AV de gradul II:

- Tipul 1 (Mobitz I sau „cu perioade Wenckebach"): intervalul PR se alungeşte progresiv până când o undă P este blocată, după care ciclul se reia. Este localizat cel mai frecvent nodal. Complexul QRS îngust şi intervalele PR foarte lungi, de 280-300 msec, sunt argumente pentru această localizare. Când complexul QRS este lărgit, localizarea poate fi nodală sau infranodală. Sediul infranodal trebuie confirmat prin studiu electrofiziologie. Blocul AV de gradul II tip 1 poate să apară, fără semnificaţie patologică, la tineri, atleţi sau în timpul somnului datorită unui tonus vagal crescut, fiind asimptomatic [1].

- Tipul 2 (Mobitz II): pentru toate undele P conduse, intervalul PR, normal sau prelungit, este constant, iar intermitent o undă P nu este urmată de complex QRS. Blocul AV de gradul II tip 2 este localizat infranodal şi poate evolua impredictibil spre forme mai severe, simptomatice, de bloc AV.

- Tipul 2: l: tot a doua undă P fiind blocată, încadrarea sa în tipul Mobitz 1 sau Mobitz 2 (şi precizarea sediului nodal/infranodal) este dificilă. Pledează pentru sediul nodal: complexul QRS îngust, intervalul PR condus mult alungit, ameliorarea la atropină sau în cursul efortului, apariţia perioadelor Wenckebach când se modifică raportul undelor P conduse; pentru sediul infranodal pledează: blocul de ramură asociat, lipsa de răspuns la efort, agravarea sau lipsa de răspuns la administrarea de atropină. Compresia sinusului carotidian agravează gradul de bloc în cazul localizării nodale şi îl poate ameliora (prin scăderea frecvenţei undelor P) în localizarea infranodală2.

- Blocul AV de grad înalt: cel puţin două unde P consecutive sunt blocate; pot fi întâlnite salve de unde P neconduse cu asistolă ventriculară de durată variabilă, întreruptă de reluarea conducerii AV sau de apariţia unor bătăi de scăpare ventriculară.

c. *Blocul AV de gradul III (complet):* undele P şi complexele QRS sunt complet disociate; intervalele PR sunt aleatorii, iar activitatea ventriculară este regulată, cu complex QRS îngust (ritm de scăpare joncţional) sau lărgit (ritm de scăpare infrahisian). Regularitatea şi frecvenţa joasă a ritmului de scăpare fac posibilă recunoaşterea BAV complet şi la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau cu alte tahiaritmii atriale.

Uneori, pentru precizarea sediului blocului, sunt necesare manevre suplimentare (test de efort, administrare de atropină, compresia sinusului carotidian) sau chiar studiu electrofiziologie (cu măsurarea timpului de conducedere atriu-bis şi his-ventricul), dacă testele noninvazive sunt neconcludente. Creşterea tonusului simpatic în timpul efortului va determina ameliorarea conducerii atrio-ventriculare şi scurtarea intervalului PQ în cazul unui BAV grad I localizat la nivel nodal, respectiv apariţia unui bloc de tip Wenckebach în cazul BAV grad II tip 2: 1[4], în timp ce creşterea gradului de bloc la efort sugerează o localizare infranodală a blocului. În cadrul studiului electrofiziologie, măsurarea unui interval his-ven-

tricul >55 ms evidenţiază o tulburare de conducere infranodală.

TRATAMENT

La bolnavii cu bloc AV cu impact hemodinamic important şi simptome severe este necesar tratamentul de urgenţă. Administrarea medicamentelor simpatomimetice sau parasimpatolitice este eficientă temporar doar în cazul blocului intranodal, putând însă să agraveze tulburările de conducere intra- şi infrahisiene. Astfel, terapia în urgenţă constă în stimulare externă sau cardiostimulare intracardiacă temporară. Pentru stabilirea indicaţiei de cardiostimulare permanentă, este esenţială, mai întâi, căutarea unor posibile cauze reversibile şi corectarea acestora.

Spre deosebire de disfuncţia de nod sinusal, în blocurile AV infranodale, cardiostimularea este recomandată chiar la pacienţii asimptomatici, dovedit fiind că le ameliorează supravieţuirea (prin reducerea riscului de moarte subită)9. Cardiostimularea permanentă este categoric recomandată la bolnavii cu bloc AV de gradul III şi la cei cu bloc AV de gradul II tip 2, indiferent de simptome (Tabelul 8)[3].

TABELUL 8. **Recomandările de cardiostimulare permanentă în blocul AV** [modificat după (3)]

Recomandarea	Clasa
Bloc AV gradul III şi gradul II tip 2 (permanent sau intermitent), indiferent de simptome	I
Fibrilaţia atrială cu transmitere AV joasă	I
Bloc AV de gradul II tip I, simptomatic sau localizat infranodal	IIa
Bloc AV de gradul I, PR >300 msec şi simptome similare sindromului de pacemaker	IIa
Bloc AV de cauză reversibilă	III

Blocul AV de gradul I nu necesită tratament în condiţiile unei performanţe ventriculare normale; cardiostimularea poate fi luată în considerare la bolanvii cu insuficienţă cardiacă şi interval PR prelungit peste 300 msec la care se poate anticipa un beneficiu simptomatic prin obţinerea sincronismului atrio-ventricular, având totuşi în vedere potenţialul efect negativ al stimulării de ventricul drept[3]. Blocul AV de gradul II tip I este, de cele mai multe ori, o condiţie benignă, iar implantarea de stimulator cardiac este recomandată doar când a fost dovedită localizarea infranodală a blocului (rară) sau când acesta este simptomatic (pacienţi vârstnici sau cu insuficienţă cardiacă).

La pacienţii cu bloc AV şi ritm sinusal sunt de primă opţiune dispozitivele bicamerale cu adaptarea frecvenţei (în cazul incompetenţei cronotrope asociate) sau fără această funcţie dacă nodul sinusal este normofuncţional. La pacienţii cu fibrilaţie atrială se recomandă dispozitivele unicamerale (ventriculare) cu adaptarea frecvenţei. Dacă pacientul asociază insuficienţă ventriculară stângă cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng <40% şi se anticipează un procent crescut de cardiostimulare, terapia de resincronizare poate fi luată în considerare de primă intenţie.

TULBURĂRILE DE CONDUCERE INTRAVENTRICULARĂ

Sunt tulburări de conducere localizate distal de bifurcaţia fasciculului His.

Au, de obicei, semnificaţia unei cardiopatii de fond, căreia îi agravează prognosticul. Există şi cazuri în care aceste tulburări de conducere apar pe cord structural normal, dar întotdeauna trebuie exclusă o suferinţă cardiacă asociată. Pe baza ECG standard se individualizează următoarele entităţi cu semnificaţie clinică distinctă:

a. *Blocul de ramură dreaptă (BRD):* durata complexului QRS 2:120 msec; în derivaţiile V1-V2 complexul QRS este predominant pozitiv (rsr', rsR', uneori R monofazic, crestat), iar în derivaţiile D1 şi V6, durata undei S este > 40 msec sau mai mare decât durata undei R[9].

b. *Blocul de ramură stângă (BRS):* durata complexului QRS 2 120 msec; în derivaţiile D1, aVL, VS, V6 complexul QRS este predominant pozitiv (de regulă R larg şi crestat, uneori RS), iar unda q este absentă în D 1, V5, V6; când apare, are, de obicei, semnificaţia de cicatrice miocardică septaiă[9].

c. *Hemiblocul anterior stâng (blocul fascicular anterior-superior):* axul electric al complexului QRS situat între -45° şi -90° şi durata complexului QRS <120 msec, complex QRS predominant negativ în DII, DIII, qR în aVL[4].

d. *Hemiblocul posterior stâng (blocul fascicular posterior-inferior):* axul electric al complexului QRS între 90° şi 180° şi durata complexului QRS <120 msec, rS în DI şi aVL, qR în DII şi aVF[4].

e. *Blocurile bifasciculare* sunt reprezentate de asocierea BRD cu HBAS sau cu HBPI.

f. *Blocul trifascicular* se referă la situaţia în care două fascicule sunt blocate, iar de-a lungul celui de-al treilea conducerea este întârziată (BAV grad I + BRS sau BAV grad I + bloc bifascicular). Pentru diagnosticul de bloc trifascicular este necesară documentarea sediului infranodal al alungirii intervalului PR.

g. *Blocul de ramură alternant* este o variantă de bloc trifascicular. Constă în înregistrarea, la intervale de timp variabile (de regulă pe parcursul aceleiaşi zile), a unor perioade de BRS alternând cu BRD şi, uneori, cu conducere intraventriculară normală. Prezintă risc crescut de BAV complet, sincopă şi chiar moarte subită. Aceeaşi semnificaţie o are blocul bifascicular alternant (BRD şi HBAS alternând cu BRD şi HBPI).

h. *Tulburările de conducere intraventriculară nespecifice.* Complexul QRS este lărgit (2:120 msec), dar nu îndeplineşte criteriile pentru niciuna din situaţiile de mai sus. Apare, de regulă, în insuficienţa cardiacă sau în cadrul cardiomiopatiilor. Prelungirea duratei complexului QRS se asociază cu creşterea mortalităţii, în special cea de cauză aritmică[10].

RECOMANDĂRILE DE CARDIOSTIMULARE ÎN PREZENŢA BLOCURILOR DE RAMURĂ

Tulburările de conducere intraventriculară au importanţă practică prin potenţialul evolutiv spre BAV complet sau BAV de grad înalt, cu risc de sincopă sau moarte subită prin asistolie. În plus, având în vedere că frecvent apar pe fondul unei cardiopatii structurale (în stadiul de insuficienţă cardiacă), acestea sunt un factor de înrăutăţire a prognosticului prin agravarea disfuncţiei ventriculare şi creşterea riscului de moarte aritmică. De aceea, recomandările de cardiostimulare la pacienţii cu tulburări de conducere intraventriculară vizează, pe de-o parte, menţinerea ritmului cardiac, prin cardiostimulare permanentă antibradicardie şi, pe de altă parte, îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi, prin terapie de resincronizare cardiacă.

Cardiostimularea permanentă, cu alegerea de preferat a unui sistem bicameral, este indicată la pacienţii cu funcţie sistolică a ventriculului stâng normală, bloc de ramură şi sincopă nedocumentată, doar dacă prin studiu electrofiziologie se identifică un interval His-Ventricul >70 msec sau se induce un BAV grad II infranodal sau BAV grad III la stimulare atrială incrementală sau după administrare de ajmalină, procainamidă sau disopiramidă. În absenţa acestor rezultate, deşi nu poate fi exclusă o tulburare de conducere atrioventriculară, Ghidul ESC recomandă monitorizarea de lungă durată („loop recorder"), indicaţia de cardiostimulare imediată fiind de clasă IIb (Tabelul 9).

Terapia de resincronizare cardiacă la pacienţii cu disfuncţie sistolică moderat-severă (FEVS <35%) şi tulburări de conducere intraventriculară vizează, prin stimulare atrio-biventriculară, restabilirea sincronismului de contracţie intraventriculară, interventriculară şi atrioventriculară. Astfel, este necesară poziţionarea electrozilor de stimulare la nivelul atriului drept, ventriculului drept şi pe peretele postero-lateral al ventriculului stâng printr-o venă tributară sinusului coronar. Dincolo de

TABELUL 9. **Recomandările ESC de cardiostimulare permanentă la pacienţii cu bloc de ramură si funcţie sistolică normală a ventriculului stâng** [după (3)]

Recomandarea	Clasa
Bloc de ramură, sincopă de cauză necunoscută şi studiu electrofiziologie pozitiv	I
Bloc de ramură alternant*, indiferent de simptome	I
Bloc de ramură, sincopă de cauză necunoscută şi teste diagnostice neconcludente	Jlb
Bloc de ramură, în absenţa simptomelor	ill (B)

În ghidul AHA/ACC, toate formele de bloc trifascicular (bloc bifascicular şi interval HV >100 111sec), chiar asimptomatic, constituie indicaţie de clasa lla[8].

ameliorarea parametrilor hemodinamici prin creşterea fracţiei de ejecţie şi ameliorarea regurgitării mitrale funcţionale, ea s-a dovedit a îmbunătăţi atât supravieţuirea, cât şi calitatea vieţii acestor pacienţi 11, atunci când este asociată tratamentului medicamentos optimal. Urmărirea pacienţilor cu terapie de resincronizare presupune evaluarea clinică, electrocardiografică şi ecocardiografică pentru optimizarea parametrilor de cardiostimulare, respectiv a intervalelor atrio-ventriculare şi interventriculare. Alături de ei, pacienţii cu FEVS <40% (indiferent de durata complexului QRS) care necesită stimulare ventriculară pentru o bradiaritmie concomitentă şi la care se anticipează un procent crescut de stimulare, au indicaţie pentru terapie de resincronizare cardiacă[3], dat fiind că stimularea ventriculului drept ar conduce la modificarea secvenţei de depolarizare ventriculară şi la apariţia unui BRS „iatrogen" cu disincronism mecanic şi consecinţele care decurg din aceasta într-o manieră asemănătoare bolnavilor cu BRS intrinsec (Tabelul 10).

TABELUL JO. **Recomandările ESC pentru terapia de resincronizare cardiacă** [după (11)]

Recomandarea	Clasa
Pacienţi în ritm sinusal	
- BRS, QRS 2:150 msec, FEVS :S35%, pacienţi simptomatici, sub tratament medicamentos optimal*	
- BRS, QRS = 130-149 msec, FEVS '.S35%, pacienţi simptomatici, sub tratament medicamentos optimal*	I
- Non-BRS, QRS 2:150 msec, FEVS '.S35%, pacienţi simptomatici, sub tratament medicamentos optimal*	Ila
- Non-BRS, QRS = I30-149 msec, FEVS '.S35%, pacienţi simptomatici, sub tratament medicamentos optimal*	Ilb
- QRS< 130 msec	Iil
Pacienţi cu fibrilaţie atriali	
- QRS 2:130 msec, FEVS :::;35%, clasa funcţională NYHA llJ-IV, dacă se asigură un procent crescut** de stimulare biventriculară (prin metode farmacologice sau ablaţie de nod AV) sau se anticipează conversia la RS	Ila
Pacient bţ\ diag tinii: asociate şi 14.dicatie de catdip	
- Pacienţi cu FEVS <40%, indiferent de simptome, care necesită cardiostimulare permanentă (inclusiv cei cu FiA permanentă) şi la care se anticipează un procent crescut*** de stimulare a ventriculului drept	I
- Pacienţi cu FEVS <40% care ulterior implantării de stimulator convenţional sau defibrilator prezintă agravarea insuficienţei cardiace şi un procent crescut*** de stimulare VD	Ilb

Abrevieri: non-BRS, complex QRS lărgit cu morfologie diferită de BRS.

* în Ghidul ESC pentru cardiostimulare se rnentionează clasa funcţională NYHA II-III si IV ambulatorie[3].

** conform aceluiaşi Ghid ESC, stimularea biventriculară trebuie asigurată cvasipermanent (100% din timp)3.

*** conform Ghidului AHA/ACC, stimularea VD în peste 40% din timp8.

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată-severă (FEVS <35%) sunt la risc de moarte subită (tahi)aritmică şi implantarea de defibrilator s-a dovedit a le îmbunătăţi supravieţuirea3, I3. Deşi, concomitent cu terapia de resincronizare, implantarea de defibrilator ar fi justificată din acest punct de vedere, studiile ci inice care să evalueze cost-eficienţa acestei intervenţii terapeutice (ca prevenţie primară, la pacienţi fără moarte subită resuscitată) sunt

încă insuficiente. Din acest motiv, la momentul de faţă, există în Ghidul ESC pentru cardiostimulare o recomandare de clasa Ila pentru implantarea concomitentă de defibrilator3, cu menţiunea că decizia trebuie luată individual, în funcţie de câteva criterii clinice, prezentate în Tabelul 11. Ele se referă la riscul de complicaţii legate de implantul unui dispozitiv complex la pacienţi taraţi şi la riscul de deces prin co-morbidităţi (care anulează beneficiul adus de defibrilator).

TABELUL 11. **Criterii clinice pentru selecţia tipului de dispozitiv implantabil (CRT-P vs CRT-O) la pacienţii candidaţi pentru terapia de resincronizare cardiacă** [după (3))

Pledează pentru CRT-P	Pledează pentru CRT-D
Stadiu avansat de insuficienţă cardiacă Insuficienţă renală cronică severă/hemodializă Alte comorbidităţi majore Pacient tarat, „fragil" Caşexie	Speranţa de viaţă >1 an Insuficienţă cardiacă stabilă, clasa NYHA II Etiologie ischemică Absenţa comorbidităţilor

Abrevieri: *CRT-P,* terapie de resicronizare cardiacă (pacing only); *CRT-D,* terapie de resincronizare cardică şi defibrilator implantabil.

RECOMANDĂRI DE CARDIOSTIMULARE PERMANENTĂ LA CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI

Chirurgie cardiacă, implantare percutană de valvă aortică i transplant cardiac

TABEL UL 12. **Recomandările de cardiostimulare permanentă după chirurgia cardiacă, transplantul cardiac şi implantarea percutană de valvă aortică** [adaptat după (3)]

Recomandarea	Clasa
Bloc AV complet sau de grad înalt care persistă după 7 zile de la intervenţie	I
Disfuncţie de nod sinusal care persistă la câteva săptămâni după intervenţie	I
Jncompetenţa cronotropă care persistă după transplantul cardiac	Ila

Recomandări de cardiostimulare la copii şi după corecţia unor cardiopatii congenitale

TABELUL 13. **Recomandările de cardiostimulare permanentă la copii şi în cardiopatiile congenitale** [modificat după (3)]

Recomandarea	Clasa
Bloc AV complet sau de grad înalt congenita! la pacienţi simptomatici sau pacienţi asimptomatici care prezintă: a. Disfuncţie ventriculară b. Interval QT alungit c. Extrasistole ventriculare complexe d. Ritm de scăpare cu complex QRS larg e. Ritm de scăpare cu frecvenţă sub 50 bătăi/min f. Pauze ventriculare de trei ori mai lungi decât intervalul RR de fond	I
Bloc AV complet sau de grad înalt **congenital** la pacienţi asimptomatici fără niciuna din condiţiile de mai sus	IIb
Blocul AV complet sau de gradul [I avansat care persistă peste IO zile postoperator, după intervenţii de corecţie a defectelor congenitale	Jla
Boală de nod sinusal, inclusiv sindrom tahibradi, când este dovedită relaţia dintre simptome şi bradicardie	]
Bradicardie sinusală sub 40 bătăi/ruin, asimptomatică sau pauze ventriculare asimptomatice >3 sec	Ila

CARDIOSTIMULARE TEMPORARĂ

Cardiostimularea temporară se utilizează în următoarele situaţii:

- restabilirea de urgenţă a frecvenţei cardiace când pacientul prezintă simptome severe şi bradiaritmia nu se ameliorează după medicaţia administrată. Cardiostimularea temporară este menţinută până la dispariţia factorului care a precipitat bradicardia (dacă acesta este reversibil) sau până când bolnavul ajunge într-un centru de cardiostimulare permanentă.

- profilactic: intra- şi postoperator precoce (chirurgie cardiacă şi non-cardiacă) sau în

cursul unor intervenţii cu risc de a precipita bradiaritmii

- anti(tahi)aritmic: pentru terminarea unor tahiaritmii sau supresia unor tahicardii ventriculare dependente de bradicardie (torsada vârfurilor în sindromul de QT lung)

TABELUL 14. **Recomandări pentru cardiostimularea temporară** [modificat după (12)]

A. **În faza acută a infarctului miocardic***	**Clasa**
Asistolă	I
Bradicardie sau BAV gradul li tip 1 simptomatice (cu hipotensiune) care nu răspund la atropină	I
Bloc de ramură alternant	I
Bloc bifascicular nou instalat (sau cu debut neprecizat) cu BAV gradul I	1
BAV gradul II tip 2	I
Bloc bifascicular nou instalat sau cu debut neprecizat	Ila
BRD cu BAV gradul I	Ila
BRS nou instalat sau cu debut neprecizat	Ila
Tahicardie ventriculară recurentă (pentru supresie prin stimulare atrială overdrive)	Ila
Pauze sinusale (>3 secunde) recurente, care nu raspund la atropină	Ila
Bloc bifascicular cu debut neprecizat	Ub
BRD nou instalat sau cu debut neprecizat	Ilb
B. Alte condiţii decât in:'arctul miocardic acut	
Bloc AV de gradul II sau lII cu alterare hemodinamică sau cu sincopă în repaus	
C. Profilactic	
Cateterism Swan-Ganz sau biopsie endomiocardică la pacienţi cu BRS cunoscut	
Cardioversie, în context de boală de nod sinusal	
Bloc de ramură sau BAV nou instalat în context de endocardită infecţioasă (în special cea cu localizare la nivelul valvei aortice)	
Perioperator (chirurgie non-cardiacă), la pacienţii cu bloc bifascicular şi istoric de sincopă	
Perioperator (chirurgie cardiacă)	
D. Tratamentul şi supresia tahiaritmiilor	
Pacing antitahicardic pentru terminarea unor tahicardii ventriculare sau supraventriculare recurente	
Supresia tahicardiilor dependente de bradicardie (torsada varfurilor)	

* la pacienţii revascularizati precoce, incidenţa acestor tulburări de conducere, care să necesite cardiostimulare temporară, s-a redus considerabil.

ASPECTE TEHNICE ALE STIMULĂRII CARDIACE

Procedura de implant urmăreşte plasarea electrozilor de stimulare endocardic sau epicardic, aceştia fiind conectaţi apoi la dispozitivul de stimulare, care se poziţionează subcutan, în regiunea subclaviculară sau, în cazuri mai rare (copil mic, anatomie particulară) abdominal.

Sistemele endocardice folosec electrozi plasaţi endocavitar pe calea sistemului cav superior, abordul fiind făcut prin una din venele tributare acestuia (subclaviculară, axilară, cefalică). Electrozii folosiţi pot fi cu fixare activă (prin introducerea unei spire la nivelul miocardului) sau pasivă (ancorare cu ajutorul unor „aripioare" care se fixează la nivelul trabeculelor).

Sistemele epicardice folosesc electrozi poziţionaţi chirurgical prin toracotomie. Având în vedere necesitatea anesteziei generale şi posibilele complicaţii chirurgicale, această opţiune este rezervată unor cazuri particulare: copii, malformaţii cardiace cu şunt intracardiac, lipsa unui abord vascular sau în absenţa unei vene epicardice într-o poziţie optimală pentru terapia de resincronizare.

Selecţia modului de stimulare urmăreşte obţinerea unei secvenţe de activare cardiacă care să optimizeze hemodinamica. Pentru codificarea şi identificarea modului de funcţionare a stimulatorului cardiac, este folosit un sistem de codificare cu 5 poziţii, rezultat prin revizuirea vechii clasificări pentru adaptarea la progresul tehnologic 13.

- prima literă stabileşte camera care este stimulată; poate fi A (atriu), V (ventricul), D (dual) sau O (nu stimulează);

- a doua literă stabileşte camera în care se detectează activitatea electrică; poate fi A, V,

D sau O (nu detectează activitatea electrică intrinsecă, aparatul funcţionează în mod asincron);

- a treia literă stabileşte tipul de răspuns la activitatea electrică intrinsecă; poate fi I (inhibat, dacă aparatul detectează un semnal electric intrinsec, nu stimulează), T (triggered, detectarea unui semnal electric intrinsec determină generarea unui impuls electric) sau D (dual);

- a patra literă arată adaptarea la efort: poate fi R (rate adaptive) sau O (când această funcţie este deazctivată; de cele mai multe ori, absenţa acestei funcţii este marcată prin absenţa oricărei litere în această poziţie). Adaptarea frecvenţei de stimulare la efort este posibilă prin prezenţa la nivelul aparatului a unor senzori specifici, cel mai frecvent un accelerometru, care atunci când este activat determină creşterea frecvenţei de stimulare într-o manieră stabilită de cel care face programarea aparatului.

- a cincea literă menţionează stimularea de tip multisite; (A, V, D sau O).

Modul AAJ/AAIR (stimulează atriul, detectează atriul, este inhibat de activitate electrică atrială detectată) poate fi folosit la pacienţi cu disfuncţie de nod sinusal care au conducere atrioventriculară intactă. Dacă pacientul are doar bradicardie sinusală simptomatică, modul AAI poate fi suficient, dar dacă asociază insuficienţă cronotropă, activarea funcţiei de adaptare a frecvenţei la efort este necesară.

Modul VVJ/VVJR (stimulează ventriculul, detectează ventriculul, este inhibat de activitate electrică ventriculară detectată) este în prezent indicat doar la pacienţii cu fibrilaţie atrială cu frecvenţă ventriculară lentă. La un pacient în ritm sinusal, acest mod de programare poate determina, prin asincronism atrioventricular, apariţia sindromului de pacemaker.

Modul DDD/DDDR este indicat la pacienţii cu tulburări de conducere atrio-ventriculară pentru obţinerea unei stimulări cât de fiziologice posibil. Astfel, în cazul bradicardiei sinusale, aparatul va genera impulsuri la nivel atrial şi ventricular, iar în cazul blocului atrioventricular va genera impulsuri ventriculare corelate cu depolarizările atriale proprii. Este, în prezent, modul de stimulare cel mai folosit. Stimularea biventriculară este codificată cu o a cincea literă V (ex. DDDRV).

Modurile asincrone, (AOO, VOO, D00) se pot obţine, în absenţa programatorului, prin plasarea unui magnet la nivelul aparatului. Astfel, aparatul va genera impulsuri la frecvenţă prestabilită fără a detecta activitatea electrică intrinsecă. Acest mod este util în cazul apariţiei unor aritmii induse de cardiostimulare sau temporar, în cazul intervenţiilor chirurgicale în care se foloseşte electrocauterul.

Parametrii de funcţionare ai stimulatoarelor cardiace caracterizează, pe de-o parte, semnalul electric şi, pe de-altă parte, timpul de intervenţie.

Parametrii de semnal electric sunt reprezentaţi de *amplitudinea* (voltajul) stimulului, *durata* stimulului şi *impedanţă.* Toţi aceşti parametri sunt caracterizaţi atât în modul de stimulare bipolar (între electrodul distal al sondei de stimulare folosit ca şi catod şi cel proxima! folosit ca şi anod), cât şi unipolar (între electrodul distal al sondei de stimulare folosit ca şi catod şi cutia metalică a aparatului folosită ca şi anod)

Pentru a produce depolarizarea unei structuri cardiace, un stimul trebuie să aibă cel puţin o amplitudine minimă cu care să acţioneze cel puţin un anume interval de timp. Practic, acest principiu este ilustrat prin *pragul minim de stimulare,* definind amplitudinea stimulului cu o durată fixă capabil să mai obţină depolarizarea la nivelul miocardului. Valoarea lui depinde atât de condiţiile locale la nivelul miocardului, cât şi de integritatea electrodului şi se poate modifica în timp (de exemplu, este mai mare în primele săptămâni după implant datorită reacţiei locale produsă de vârful electrodului). Programarea voltajului/duratei stimulului în funcţie de pragul minim de stimulare este extrem de importantă; folosirea de energii prea scăzute poate

cauza ineficienţa stimulării, iar folosirea de energii prea crescute poate cauza captura unor structuri de vecinătate (ex. nervul frenic) şi depleţia precoce a bateriei.

Pragul de detecţie reprezintă cea mai mică amplitudine a semnalului local care mai poate fi recunoscut ca atare de aparat. Programarea lui se face raportat la amplitudinea măsurată a fenomenelor electrice locale intrinseci la o valoare suficient de sensibilă astfel încât să nu existe depolarizări locale nedetectate („undersensing", care ar putea avea ca şi consecinţă generarea unor impulsuri nenecesare), dar, pe de-altă parte, pentru a nu detecta fenomene electrice îndepărtate („far field") sau artefacte („oversensing", cauzând absenţa unei stimulări necesare).

Impedanţa de stimulare este, în mod normal, între 200-1.200 ohmi. Creşterea impedanţei semnifică, de obicei, leziunea conductorului, în timp ce scăderea este semn de lezare a izolaţiei sondei.

Cei mai importanţi parametri de timp ai stimulării sunt frecvenţa de stimulare, intervalele atrioventriculare şi perioadele refractare.

Frecvenţa de stimulare este programată pentru a asigura o hemodinamică adecvată contextului clinic. În funcţionarea stimulatoarelor, ea este descrisă mai bine prin *intervalul automatic,* reprezentând timpul scurs între doi stimuli succesivi. Pentru modurile sincrone de funcţionare ale stimulatoarelor, după fiecare eveniment stimulat/detectat, aparatul aşteaptă un timp egal cu intervalul său automatic; dacă, după scurgerea acestui timp, aparatul nu detectează un nou eveniment, atunci el va stimula. Dacă dimpotrivă, pe parcursul intervalului automatic se detectează un eveniment, contorul aparatului este resetat, el aşteptând un nou interval automatic. Uneori, timpul cât aparatul aşteaptă este mai lung decât intervalul automatic, diferenţa reprezentând aşa-numitul *histerezis.* Programarea histerezisului are rolul de a prezerva ritmul propriu al pacientului.

Frecvenţa cardiacă după plasarea de magnet pe stimulator reprezintă o caracteristică constructivă a fiecărui tip de aparat, permiţând recunoaşterea acestora, modificarea ei servind totodată ca şi criteriu de epuizare a bateriei.

Intervalul atrioventricular reprezintă, în cazul sistemelor bicamerale, intervalul de timp din momentul unui eveniment atrial stimulat/detectat în care dispozitivul aşteaptă apariţia unui eveniment ventricular. Dacă acesta nu apare, aparatul va stimula pe canalul ventricular (mod „Trigger"); dimpotrivă, o depolarizare ventriculară detectată inhibă declanşarea unui stimul (mod „Inhibat").

Demonstrarea faptului că stimularea ventriculară dreaptă are efecte detrimentale asupra funcţiei ventriculare a generat preocuparea pentru minimizarea acesteia atunci când nu este necesară, producătorii de stimulatoare implementând diverşi algoritmi bazaţi pe scanarea alungirii progresive a intervalului atrioventricular în scopul prezervării conducerii proprii atunci când ea există.

În cazul fibrilaţiei atriale sau a altor ritmuri atriale rapide, urmărirea atrială de către ventricul nu mai este de dorit dincolo de o anumită frecvenţă şi, din acest motiv, aparatul trece temporar într-un mod în care funcţia de declanşator ventricular determinat de detecţia atrială nu mai este disponibilă.

În cazul sistemelor biventriculare, este important **intervalul interventricular,** programat astfel încât să asigure o contracţie ventriculară cât mai sincronă.

Perioadele refractare reprezintă intervalele de timp din momentul unui eveniment pe parcursul cărora aparatul nu reacţionează la detecţia unui alt eveniment. Rolul acestora este de a preveni ca fenomene electrice fiziologice (ex. unda T) sau semnale de la distanţă să fie detectate, reciclând intervalele de timp. Pentru stimularea ventriculară, perioada refractară trebuie să acopere durata complexului QRS şi respectiv cea a undei T în timp ce, pentru stimularea atrială, perioada refractară trebuie să fie mai lungă, acoperind şi durata intervalului atrioventricular.

BIBLIOGRAFIE

1. Kappenberger L., Linde C., Toff W.D. Bradycardia. În: Camm A.J., Luscher T.F., Serruys P.W. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Blackwell Publishing. 2006: 807-831.
2. Pugazhendhi V, Ellenbogen K.A. Bradyarrhythmias. În: Fuster V, Herrington R.A., Namia J., Zubin J.E. Hurst's the Heart. 14th Edition. New York: McGraw-Hill Inc. 2017(2): 2006-2028.
3. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed în collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34(29): 2281-2329.
4. Issa Z.F., Miller J.M, Zipes D.P. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology. A companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier. 2019: 238-251.
5 Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P. et al. Exercise standards for testing and training: a scientifie statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128(8): 873-934.
6. Balady G. *I,* Morise A.P. Exercise electrocardiographic testing. În Zipes. D.P, Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F., Braunwald E. Braunwalds's Heart Disease 11th Edition. Elsevier. 2019.
7. Soar J, Noian JP, Bottiger BW, Perkins GD, Lott C, Carii P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation. 2015;95: 100-47.
8. Tracy C.M., Epstein A.E., Darbar D. et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnorma]ities: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coli Cardio/* 2012; 60(14): 1297-1313.
9. Katritsis D., Camm A.J., Gersh B.J. Atrioventricular and intraventricular block. În: Katritsis D., Camm A.J., Gersh B.J. Clinica! Cardiology: Current Practice Guidelines: Updated Edition. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press, 2016: 717-738.
10. Aro A.L., Anttonen O., Tikkanen J.T. et al. Intraventricular conduction delay in a standard 12-lead electrocardiogram as a predictor of mortality in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(5):704-10.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D.et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart* J 2016; 37 (27): 2129-2200.
12. John M.R. Indications for permanent and temporary cardiac pacing. În: Ellenbogen K.A., Kaszala K. (eds). Cardiac Pacing and ICDs. 6th Edition. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd. 2014: 1-33.
13. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD; et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25(2):260-264.

CAPITOLUL

25

Moartea subită cardiacă

Definiţii 525
Mecanisme fiziopatologice 526
Stratificare de risc 527
Prevenţia morţii subite cardiace 529
Modularea substratului aritmogen 529
Defibrilatorul implantabil 532
Bibliografie 538

Moartea subită cardiacă (MSC) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică atât prin costurile şi urgenţa măsurilor de intervenţie, cât mai ales prin amploarea epidemiologică a fenomenului, ea reprezentând aproximativ 20% din totalul deceselor în ţările dezvoltate, mai multe decât cele determinate de SIDA, cancerul de sân şi cancerul pulmonar la un loc. Mai mult decât atât, până la jumătate din victimele MSC provin din rândul persoanelor care nu au fost diagnosticate anterior cu boli cardiace. În plus, importanţa MSC este legată şi de încărcătura psihologică şi socială a acestui eveniment dramatic.

DEFINIŢII

Moartea subită cardiacă este definită ca moartea naturală de cauză cardiacă, apărută la mai puţin de o oră de la debutul simptomelor, la un pacient cu o stare clinică care nu permitea anticiparea acesteia [1]. Această formulare a definiţiei include cele trei elemente cheie ale conceptului: *naturală, rapidă* şi *neaşteptată.*

Complexitatea fenomenului face însă necesară definirea unor noţiuni suplimentare legate de conceptul de MSC şi care adesea creează confuzii în definire, cu atât mai mult cu cât terminologia anglo-saxonă este diferită de cea care este folosită în Limba română.

Moartea/Decesul defineşte întreruperea ireversibilă a tuturor funcţiilor biologice ale organismului. Dacă îndeplineşte criteriile mai sus menţionate, se vorbeşte de moarte subită.

Stopul cardiac defineşte întreruperea bruscă a funcţiei de pompă a inimii, care poate fi reversibilă, dar care duce la deces în absenţa intervenţiei. Succesul intervenţiei depinde de mecanism, statusul cardiac şi rapiditatea intervenţiei. Termenul folosit în acest caz este acela de stop cardiac resuscitat, care conceptual pare mai adecvat decât cel folosit uzual în limba engleză (engl. *aborted sudden death)* datorită faptului că, prin definiţie, moartea este un fenomen ireversibil, aşa încât supravieţuirea după acest eveniment este o contradicţie de termeni.

Colapsul cardiovascular (*engl. cardiovascular collapse)* defineşte întreruperea fluxului circulator eficient, de cauză cardiacă sau vas-

culară, care poate fi reversibilă spontan (sincopa) sau numai prin intervenţie (stop cardiac). Astfel, colapsul cardiovascular este un termen nespecific care include atât stopul cardiac şi consecinţele sale, cât şi evenimente reversibile spontan.

Din punctul de vedere al factorului timp, evoluţia MSC cuprinde (I) *prodromu/,* (2) *debutu/* evenimentului terminal, (3) *stopul cardiac* şi, în fine, (4) *moartea biologică* (Figura I). Elementele de prodrom, sugestive pentru prezenţa unei boli cardiace, pot să fie prezente de timp relativ îndelungat, deşi adesea MSC apare în absenţa oricărei boli cardiace cunoscute. Indiferent de durata prodromului, elementul definitoriu este reprezentat de un timp mai mic de o oră între debutul evenimentului terminal şi stopul cardiac. În acest interval de timp, momentul surprinderii evenimentului dictează şi tipul intervenţiei. În perioada de prodrom, intervenţia este în principal adresată substratului (boala cardiacă), în timp ce, după debutul evenimentului terminal, se intervine asupra cauzei (ex. conversia unei aritmii etc.). Ameliorarea măsurilor de intervenţie, îndeosebi la nivel comunitar, face ca adesea să existe un interval de timp relativ lung (zile, luni) între stopul cardiac şi moartea biologică propriu-zisă, care survine datorită leziunilor cerebrale ireversibile şi dependenţei de suportul vital[2].

frecvent implicat în patogeneza MSC. Bradicardia sau disociaţia electromecanică sunt, de asemenea, întâlnite ca şi eveniment electric primar în cazul MSC, îndeosebi la pacienţii cu boli cardiace avansate.

Din punctul de vedere al substratului evenimentelor aritmice, în aproximativ 80% din cazuri el este reprezentat de *boala cardiacă ischemică.* La aceşti pacienţi sunt recunoscute două scenarii clasice în iniţierea aritmiilor fatale: aritmii ventriculare declanşate de ischemia miocardică acută la pacienţi cu sau fără cicatrice miocardică preexistentă şi aritmii ventriculare legate de un substrat anatomic, uzual cicatrice după infarct miocardic, fără ischemie activă sau clinic evidentă. Un alt substrat, întâlnit în aproximativ 10-15% din cazurile de MSC, îl reprezintă *cardiomiopatiile nonischemice,* unele dintre ele (cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept) având un redutabil potenţial aritmogen. La pacienţii *fără boală cardiacă structurală,* MSC este cel mai adesea consecinţa tahicardiilor ventriculare polimorfe sau torsada vârfurilor legate de variate forme de canalopatii (sindrom Brugada, sindrom de QT lung, sindrom de QT scurt). Alte cauze de MSC la acest grup sunt sindromul de preexcitaţie ventriculară cu perioadă refractară scurtă a căii accesorii şi fibrilaţia ventriculară idiopatică

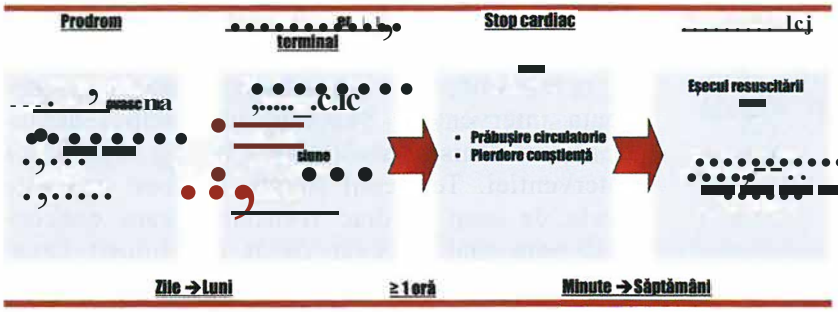


Figura 1. - Moartea subită cardiacă într-o perspectivă temporală (modificat după[2]).

MECANISME FIZIOPATOLOGICE

Scenariul aritmic, începând cu tahicardie ventriculară, degenerând mai întâi în fibrilaţie ventriculară şi ulterior în asistolie, este cel mai declanşată de descărcări electrice cu origine la nivelul fibrelor Purkinje.

În toate aceste situaţii, declanşarea aritmiilor generatoare de MSC este condiţionată de intervenţia unor factori trigger, cum ar fi dereglări metabolice, electrolitice, neuroendo-

crine sau toxice exogene/farmacologice, interactionând cu substratul ischemic, structural sau el ctrofiziologic [3].

STRATIFICARE DE RISC

Având în vedere că, în cazul stopului cardiac, rata de supravieţuire scade dramatic cu fiecare minut scurs, principala problemă o constituie cea a prevenţiei. Aceasta este însă major îngreunată de paradoxul epidemiologic că, procentual, proporţia cea mai mare de indivizi care devin victime ale MSC aparţine *populaţiilor de mare risc* (post-infarct, fracţie de ejecţie a ventriculului stâng sever diminuată, antecedente de tahicardii ventriculare, supravieţuitorii unui stop cardiac), în timp ce, în termeni numerici absoluţi, cele mai multe victime ale MSC se recrutează din *populaţia de risc minor* şi *populaţia generală,* pentru care nu avem instrumente valide, cost-eficiente şi general acceptate de a depista susceptibilitatea pentru MSC[4].

O altă problemă a prevenţiei MSC este faptul că nu există deocamdată metode de screening care să aibă o sensibilitate şi specificitate de 100%, motiv pentru care un echilibru judicios între cei doi parametri trebuie atent luat în considerare. Dacă metoda diagnostică are un cost scăzut şi o rată mică de efecte adverse, este acceptabilă o sensibilit!l.te mare, chiar cu o specificitate redusă. Aceasta „a duce la screening-ul şi, posibil, tratarea iautilă a unui mare număr de subiecţi care nu vor prezenta în mod obligatoriu MSC. Dimpotrivă, dacă metoda este scumpă şi are risc mare de efecte adverse, este necesară o rată mare de specificitate, acceptând, probabil, o sensibilitate mai mică. Aceasta va asigura că numai un număr mic de subiecţi care nu vor dezvolta MSC vor fi trataţi cu o intervenţie scumpă şi riscantă. Preţul plătit însă pentru o asemenea strategie este faptul că ea lasă o proporţie importantă de subiecţi susceptibili să dezvolte MSC neacoperiti5.

În considerarea un i anumit test ca şi metodă de predicţie a riscului de MSC la o anumită populaţie trebuie precizat mai întâi ce evaluează acel test şi apoi valoarea lui din punct de vedere al sensibilităţii şi specificităţii pentru acea populaţie. Din acest punct de vedere, pot fi evaluate mai multe tipuri de parametri, folosind diverse tipuri de teste cu semnificaţie prognostică diferită la grupuri specifice de pacienţi[3].

- **Riscul de boală cardiovasculară** este estimat aproape de rutină la o largă populaţie de subiecţi pe baza unor scoruri de risc clasice (fumat, hipercolesterolemie, hipertensiune arterială, diabet etc.), având însă o valoare foarte scăzută în a discrimina subiecţii cu risc de MSC.

- **Extensia afectării cardiace structurale** poate fi apreciată atât ci inic (clasa funcţională NYHA), cât şi, mai ales, imagistic (ecocardiografie, RMN). Cel mai utilizat indicator, pe care se bazează numeroase indicaţii din ghidurile de prevenţie a MSC este fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, aceasta având o mare putere de discriminare a riscului de deces de cauză cardiacă în general, dar o valoare scăzută în ce priveşte riscul de deces prin aritmie.

- **Prezenţa de anomalii electrice** poate fi detectată prin diverse tehnici electrocardiografice. *Electrocardiograma clasică* în 12 derivaţii permite evidenţierea atât de modificări nespecifice care ţin mai degrabă de extensia afectării structurale (hipertrofia ventriculară, complex QRS larg, sechelă de infarct), cât şi de modificări cu mare specificitate (preexcitaţie ventriculară, QT lung, pattern Brugada, modificări sugestive cardiomiopatiei aritmogene de ventricul drept) care, atunci când sunt prezente, au o valoare predictivă mare la acele categorii de pacienţi. Pe de altă parte, *electrocardiograma de mare rezoluţie* permite detectarea unor aspecte specifice de tipul prezenţei potenţialelor ventriculare tardive sau a al-

ternanţei de undă T, existenţa lor având o mare valoare predictivă negativă pentru riscul aritmic, deşi valoarea predictivă pozitivă este redusă.

- **Prezenţa de triggeri electrici,** exprimaţi îndeosebi prin aritmiile ventriculare ambientale (extrasistole ventriculare, tahicardii ventriculare nesusţinute) au o valoare predictivă scăzută dacă nu sunt combinate cu alţi predictori; dintre aceştia, cel mai important la ora actuală este asocierea cu o fracţie de ejecţie scăzută a ventriculului stâng.

- **Prezenţa de factori modulatori** legaţi de activitatea sistemului nervos vegetativ este apreciată prin teste de tipul variabilităţii ritmului cardiac sau sensibilităţii baroreflexe, valoarea predictivă a acestor teste pentru riscul de MSC fiind însă relativ puţin cunoscută.

- **Prezenţa unui substrat aritmic permanent** poate fi apreciată atât electric, cât şi anatomic. Din punct de vedere electric, principala modalitate de evaluare este prin *studiu electrofiziologie invaziv* cu stimulare electrică programată. Inductibilitatea unor aritmii specifice (tahicardie ventriculară monomorfă) are valoare predictivă semnificativă, dar doar la anumite categorii de pacienţi (de pildă, postinfarct miocardic, cu preexcitaţie ventriculară). Prezenţa de *substrat anatomic* permanent reprezentat de cicatrice miocardică demonstrată prin RMN cardiac pare să aibă o valoare predictivă pentru MSC mult mai bună decât fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. Este importantă atât dimensiunea cicatricii, cât şi localizarea (septală cu o valoare predictivă mai mare), respectiv pattern-ul acesteia (epicardică cu o valoare predictivă mai mare)6.

- **Rolul factorilor genetici** în predicţia riscului de MSC, bine studiat până acum doar la anumite subgrupe de subiecţi, cum sunt cei identificaţi cu canalopatii (sindromul de QT lung, sindromul Brugada) sau legat de anumite forme de cardiomiopatii dilatative (mutaţia Laminin A/C), este departe de a fi complet precizat la nivelul populaţiei generale[7], 8_

Screening-ul genetic are, însă, potenţialul de a contribui în mod semnificativ la identificarea persoanelor cu risc crescut de MSC. Mutaţiile unor gene, deşi determină în general efecte clinice „zgomotoase", sunt variante genetice rare, cu o rată de până la 1/1 000 din populaţia generală. Pe de altă parte, variantele comune (single nucleotide polimorphisms - SNPs) sunt asociate cu efecte modeste sau minime, dar sunt prezente la un număr important de subiecţi din populaţia generală. Astfel, spre deosebire de canalopatiile congenitale precum sindromul de QT lung sau sindromul Brugada, asociate unor mutaţii ale genelor care codifică în special canale ionice, în bolile complexe, precum infarctul miocardic sau insuficienţa cardiacă, are loc, probabil, o interacţiune între substratul aritmogen (cicatrice miocardică, dilatare ventriculară) şi multiple SNPs, fiecare contribuind la scăderea sau creşterea stabilităţii electrice cardiace. Aceste variante genetice relativ comune, capabile să modifice predispoziţia pentru aritmii ameninţătoare de viaţă, permit înţelegerea faptului că pacienţii cu aceeaşi boală şi cu parametri clinici similari pot prezenta o evoluţie extrem de variabilă - pot supravieţui pe termen lung sau pot deceda subit.

În plus, există tot mai multe dovezi că factori de mediu (vârsta, alimentaţia, poluarea, radiaţiile) pot modifica expresia clinică a SNPs. Fiecare SNP are, prin definiţie, un efect mic şi este, prin urmare, puţin probabil să joace un rol major în sine. Însă, numărul de SNPs care pot interacţiona fie cu mutaţia cauzatoare de boală, fie cu substratul aritmogen este mare, iar efectul lor este probabil cumulativ. Dacă un subiect moşteneşte o serie de SNPs care acţionează predominant într-o singură direcţie, impactul clinic asupra prognosticului poate fi important.

Având în vedere că factorii de risc individual menţionaţi au o putere redusă în a influenţa practica clinică în prevenţia MSC, este important de a investiga modele de risc obţinute prin combinarea parametrilor care carac-

terizează proprietăţile substratului aritmiei, factorii trigger şi modularea sistemului nervos vegetativ, optimizând predicţia riscului MSC, fără însă a depăşi în totalitate obstacolul legat de sensibilitatea şi specificitatea acestei predicţii9.

În plus, este important a fi luat în considerare faptul că factorii de risc pentru MSC se modifică în timp, dificultăţile în predicţia riscului provenind şi din caracterul complex şi dinamic al acestui eveniment. În fapt, MSC reprezintă un fenotip comun, în declanşarea căruia contribuie multifactorial şi dinamic alterări ale genomului, mecanisme proteice, factori de mediu şi elemente fluctuente temporal cu rol de declanşator.

PREVENŢIA MORŢU SUBITE CARDIACE

Având în vedere etiologia extrem de variată a MSC, în prevenţia acesteia trebuie luate în considerare intervenţii multiple.

Corectarea substratului etiologic trebuie făcută de câte ori este posibil. În acest sens, reperfuzia precoce în sindroamele coronariene acute, prevenţia ischemiei recurente prin revascularizaţie şi măsuri de stabilizare a plăcii de aterom, corecţia chirurgicală a leziunilor valvulare responsabile de apariţia insuficienţei cardiace, modularea neuroendocrină în insuficienţa cardiacă, corecţia dezechilibrelor electrolitice sau întreruperea unor droguri cu potenţial proaritmic, sunt măsuri obligatorii, cu impact major în reducerea riscului de MSC. Ele trebuie totdeauna să preceadă etapa finală de stratificare a riscului de MSC şi terapia specifică antiaritmică.

Din punctul de vedere al momentului aplicării măsurilor de prevenţie a MSC, se distinge o profilaxie primară şi una secundară. **Profilaxia primară** este cea aplicată pacienţilor prezentând risc major de MSC, dar care nu au prezentat aritmii ameninţătoare de viaţă sau cu deteriorare hemodinamică, în timp ce **profilaxia secundară** este adresată subiecţilor cu antecedente de stop cardiac resuscitat, aritmii ameninţătoare de viaţă sau episoade sincopale pentru care aritmiile cu risc vital reprezintă cea mai probabilă cauză.

Din punct de vedere conceptual, atât profilaxia primară, cât şi cea secundară pot fi abordate în două moduri: (1) prevenţia apariţiei aritmiilor maligne prin modularea substratului aritmogen celular şi (2) tratamentul prompt al aritmiilor ameninţătoare de viaţă, îndeosebi prin intermediul defibrilatoarelor implantabile.

MODULAREA SUBSTRATULUI ARITMOGEN

Poate fi realizată prin *metode farmacologice* şi *nefarmacologice*. Metodele farmacologice cuprind atât medicamentele care influenţează fenomenele electrice celulare prin acţiune directă asupra canalelor ionice transmembranare, cât şi medicamentele care modifică fenomenele electrice celulare prin efectele asupra mecanismelor de reglare ale acestora sau a condiţiilor de mediu intern. Clasificarea acestora în medicamente antiaritmice şi non-antiaritmice este oarecum inadecvată, fiind cunoscut că multe medicamente „non-antiaritmice" pot influenţa semnificativ fenomenele electrice membranare, în timp ce principalul beneficiu asupra evenimentelor aritmice al terapiei beta-blocante sau cu inhibitori ai enzimei de conversie este legat de modularea statusului neuroendocrin ca şi factor precipitant al aritmiilor. Metodele nefarmacologice de modulare a substratului aritmogen cuprind, în primul rând, terapia ablativă şi eventual chirurgia antiaritmică.

Beta-blocantele

Efectul benefic cardioprotectiv, antiischemic şi antiaritmic al tratamentului beta-blocant este recunoscut de mult timp. Mecanismul principal este legat de influenţarea factorilor care predispun la instabilitatea electrică, cum ar fi ischemia miocardică şi tonusul simpatic

crescut, existând însă dovezi experimentale referitoare la faptul că influenţează favorabil progresia substratului aritmogen în anumite situaţii, precum insuficienţa cardiacă [10].

În insuficienţa cardiacă, MSC reprezintă probabil principala cauză de deces, îndeosebi la pacienţii în clasele funcţionale I, II şi III. Rezultatele mai multor studii clinice (US-Carvedilol, CIBIS II, Merit-HF) demonstrează că, la pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă, unele beta-blocante (carvedilolul, bisoprololul, metoprololul succinat) reduc atât mortalitatea totală, cât şi MSC sau mortalitatea prin insuficienţă cardiacă. Acest beneficiu există atât în cazul etiologiei ischemice, cât şi non-ischemice a insuficienţei cardiace, magnitudinea reducerii MSC fiind remarcabil de constantă în aceste studii (între 41-44%). Beneficiul este demonstrat şi în cazul pacienţilor aflaţi în clasa funcţională IV, chiar dacă numărul acestor pacienţi înrolaţi în studii a fost mic, iar principala cauză de mortalitate este în această situaţie agravarea insuficienţei cardiace şi nu MSC [10].

Tratamentul beta-blocant s-a demonstrat de asemenea util în prevenţia MSC la pacienţii cu diferite forme de sindrom de QT lung [11].

Modulatorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitorii enzimei de conversie. Mecanismele prin care inhibitorii enzimei de conversie (IEC) reduc MSC sunt speculative, provenind din date experimentale, neexistând un efect antiaritmic cuantificabil la om. Reducerea susceptibilităţii pentru aritmiile ventriculare ar putea fi legată de atenuarea procesului de remodelare miocardică, dar şi de reducerea depleţiei de potasiu, scăderea hipertrofiei miocardice, proprietăţilor simpatolitice, dar şi, probabil, alte mecanisme care nu sunt complet înţelese. Este de reţinut că o parte din MSC apar ca o consecinţă a instabilităţii electrice legate de ocluzia coronariană acută, tratamentul cu IEC demonstrând reducerea susceptibilităţii la evenimente ischemice.

Deşi clasificarea modalităţii de deces la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este complexă, date consistente derivând din studiul TRACE *(Trandolapril Cardiac Evaluation)* şi AIRE *(Acute Infarction Ramipril Efficacy)* arată că inhibitorii enzimei de conversie scad riscul MSC la pacienţii post-infarct miocardic, această reducere fiind o componentă importantă a beneficiului de supravieţuire globală observată.

Blocanţii receptorilor pentru aldosteron. Aldosteronul favorizează retenţia hidrosalină, depleţia de potasiu şi magneziu, fibroza miocardică şi vasculară şi, de asemenea, creşterea tonusului simpatic. Cu toate că inhibitorii enzimei de conversie reduc producţia de aldosteron, efectul este limitat şi tranzitor, motiv pentru care asocierea medicaţiei antialdosteronice apare justificată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Dovezile clinice în acest sens provin din două mari studii, studiul RALES *(Randomized Aldactone Evaluation Study)* şi EPHESUS *(Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)* care demonstrează o reducere semnificativă atât a mortalităţii globale, cât şi a celei cardiace, ultima atribuită atât scăderii riscului de agravare a insuficienţei cardiace, cât şi a MSC [12].

Sacubitril/valsartan combină efectul blocării receptorilor ATI pentru angiotensina II cu creşterea nivelului peptidelor natriuretice, principalul sistem umoral care contrabalansează activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Analiza datelor studiului PARADIGM-HF demonstrează că faţă de tratamentul cu enalapril, combinaţia sacubitril/valsartan reduce semnificativ statistic riscul de MSC ca şi componentă a ameliorării obiectivului primar compozit, reprezentat de mortalitate cardiovasculară şi spitalizare pentru insuficienţă cardiacă [12].

Antiaritmicele din clasa I.

În ciuda faptului că pot trata eficient variate tulburări de ritm, medicamentele anti-

aritmice din clasa 1 cresc riscul de MSC atunci când sunt administrate pacienţilor cu substrat ischemic sau insuficienţă cardiacă. Prima dovadă concludentă în acest sens derivă din rezultatele studiului CAST *(Cardiac Arrhythmia Supression Trial)* care demonstrează că supresia extrasistolelor ventriculare prin administrare de antiaritmice din clasa Ic (flecainidă sau encainidă) la pacienţii post-infarct miocardic este însoţită de o creştere semnificativ statistică a mortalităţii generale [13]. Aceste date au fost confirmate de mai multe studii şi metaanalize atunci când medicamentele antiaritmice din clasa Ia sunt folosite pentru tratarea fibrilaţiei atriale şi a aritmiilor ventriculare după infarctul miocardic.

Este discutabil în ce măsură administrarea medicamentelor antiaritmice din clasa I ar putea aduce beneficii pacienţilor cu aritmii ventriculare sau supraventriculare care au implantat un defibrilator şi sunt intoleranţi la amiodaronă. Teoretic, defibrilatorul ar putea să confere protecţie faţă de proaritmia potenţial letală indusă de drog, însă, pe de altă parte, o asemenea supoziţie nu a fost demonstrată de studii clinice cu un design adecvat, iar posibilitatea teoretică ca aritmiile declanşate sub tratament cu antiaritmice din clasa I să fie mai stabile şi greu de convertit este şi ea de luat în discuţie.

Amiodarona

Amiodarona reprezintă un medicament absolut particular în prevenţia MSC prin multitudinea efectelor sale electrofiziologice şi nonelectrofiziologice, ceea ce îi conferă o eficacitate antiaritmică deosebită, asociată cu un risc proaritmic redus, dar şi de redutabile efecte adverse extracardiace.

Principalul efect electrofiziologie al amiodaronei, care determină includerea ei în clasa III de medicamente antiaritmice, îl reprezintă acela de prelungire a duratei repolarizării şi, implicit, a perioadei refractare, prin interferenţa cu variaţi curenţi de potasiu implicaţi în repolarizarea miocardică. În afara acestui efect, însă, amiodarona are şi efecte care caracterizează clasele I, II şi IV de antiaritmice, determinând o blocare de tip „use-dependence" a curentului rapid de sodiu, ca şi o blocare a curentului lent de calciu. Efectul antiadrenergic al amiodaronei este distinct de cel obţinut prin beta-blocante, faţă de care este noncompetitiv şi aditiv.

Dintre efectele extracardiace implicate în beneficiul amiodaronei sunt menţionate cel antiischemic, legat probabil de acţiunea slabă vasodilatatoare, şi interferenţa la nivel celular cu efectele hormonilor tiroidieni, realizând un efect electrofiziologie asemănător cu cel al hipotiroidismului clinic.

Un alt efect benefic al amiodaronei este legat de interacţiunea favorabilă cu funcţia sistolică ventriculară. Din punct de vedere teoretic, efectul inotrop negativ legat de acţiunea antiadrenergică şi de blocare a curentului lent de calciu, este puternic contrabalansat de prelungirea duratei repolarizării, care va permite un influx mai important de calciu prin prelungirea duratei platoului potenţialului de acţiune. Hipotensiunea observată după injectarea intravenoasă rapidă a amiodaronei pare a fi legată mai degrabă de efectul dilatator al solventului (polysorbat 80) existent în preparatul folosit decât de depresia contractilităţii mI0-cardice.

Eficacitatea antiaritmică a amiodaronei este, însă, dublată de numeroase efecte adverse extracardiace, îndeosebi tiroidiene, pulmonare sau neurologice, determinând o rată mare de întrerupere a tratamentului. Majoritatea acestor efecte adverse sunt dependente de doză, fiind considerabil mai reduse la dozele mici (<200 mg/zi), care însă sunt mai puţin eficiente în prevenţia morţii subite [14].

Amiodarona este larg percepută ca un drog capabil să trateze eficient aritmiile ventriculare ameninţătoare de viaţă. Pe de altă parte, însă, dovezile în acest sens sunt relativ slabe şi provenind în majoritate din studii observaţionale, majoritatea fiind realizate înaintea epocii defibrilatoarelor cardiace implantabile. Stu-

diul SCD-HeFT *(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)* compară beneficiul amiodaronei faţă de placebo şi ICD în prevenţia primară a MSC, adăugate terapiei maximale la pacienţi cu insuficienţă cardiacă de etiologie ischemică sau nonischemică cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng <35%. Absenţa oricărui beneficiu faţă de placebo şi inferioritatea amiodaronei faţă de ICD pune serios în discuţie beneficiul acestui drog în prevenţia primară a MSC. Pe de altă parte, efectul neutru pe mortalitate, spre deosebire de celelalte medicamente antiaritmice, şi excelentul profil de siguranţă cardiovasculară indică faptul că amiodarona poate fi administrată în siguranţă pentru tratamentul aritmiilor atriale sau ventriculare la pacienţi cu alterarea substratului miocardic.

În plus, rezultatele studiului OPTIC *(Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients)* demonstrează eficienţa acestui medicament în reducerea numărului de terapii la pacienţii cu ICD şi aritmii recurente I[5].

Terapia ablativă

Indicaţiile ablaţiei în prevenţia MSC sunt relativ limitate, ea adresându-se acelor aritmii care prezintă risc vital şi apar pe un cord fără leziuni structurale, putând fi rezolvate curativ prin această tehnică. Exemplul tipic în acest sens îl constituie sindromul de preexcitaţie ventriculară cu perioadă refractară scurtă a căii accesorii în conducere anterogradă.

Prin ablaţie pot fi tratate eficient şi anumite forme de tahicardie ventriculară pe cord indemn, care însă sunt excepţional implicate direct în mecanismul morţii subite. Pe de altă parte, numeroase forme de aritmii supraventriculare sau ventriculare, bine tolerate hemodinamic în episodul acut, datorită caracterului lor persistent sau incesant pot să genereze tahicardiomiopatie, cu tot riscul aritmic ulterior legat de această situaţie. Este acceptat că tratarea lor corectă poate preveni sau determina o reversibilitate a insuficienţei cardiace[15].

În ce priveşte aritmiile ventriculare care apar pe un cord cu afectare structurală, este discutabil dacă rezolvarea lor aparent eficientă prin proceduri ablative poate scuti de obligaţia implantării unui ICD conform indicaţiilor demonstrate legate de aceste situaţii clinice, având în vedere riscul aritmic rezidual important. A fost, de asemenea, demonstrată posibilitatea ablaţiei eficiente a unor focare ventriculare cu origine la nivelul fibrelor Purkinje, ale căror descărcări rapide să fie responsabile de generarea fibrilaţiei ventriculare.

DEFIBRILATORUL IMPLANTABIL

Defibrilatorul cardiac implantabil (!CD) s-a impus la ora actuală ca şi tratament de elecţie pentru pacienţii având un risc semnificativ în a prezenta aritmii ventriculare maligne de tipul tahicardiilor ventriculare (TV) şi fibrilaţiei ventriculare (FV). Numărul pacienţilor purtători de un asemenea dispozitiv a crescut exponenţial în ultimul deceniu, în principal prin extinderea indicaţiei de implant în profilaxia primară a MSC la pacienţi cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng deprimată.

Indicaţii de implant

Indicaţiile ICD-ului în profilaxia MSC sunt atât în profilaxia primară, cât şi în cea secundară.

Defibrilatorul implantabil în prevenţia secundară a MSC

Având în vedere rata mare de recurenţă după un eveniment aritmic, implantul de ICD este indicat la toţi pacienţii având antecedente de stop cardiac resuscitat sau tahicardie ventriculară generând instabilitate hemodinamică în absenţa unei cauze corectabile, indicaţia fiind de clasa I. Indicaţia nu include pacienţii în primele 48 de ore după un infarct miocardic acut, mecanismul aritmogen în aceste condiţii fiind particular şi neinfluenţând prognosticul la distanţă. Sincopa, în schimb, în ab-

senta unei alte cauze evidente, este considerată şi e criteriu pentru indicaţia de implant de ICD[15].

Defibrilatorul implantabil în prevenţia primară a MSC

Rata de supravieţuire în cazul stopului cardiac suferit în afara spitalului este extrem de redusă, principalul motiv al acestui fapt fiind inaccesibilitatea sau timpul lung până la accesul la o defibrilare eficientă. Din acest motiv, tratamentul prompt prin ICD al primului episod de stop cardiac are o importanţă deosebită, atenţia îndreptându-se înspre identificarea pacienţilor cu risc mare de MSC care să beneficieze de protecţie prin acest dispozitiv.

Indicaţia implantului de ICD pentru profilaxia primară a MSC este stratificată în funcţie de particularităţile riscului aritmic specifice fiecărei patologii (canalopatii aritmogene, boli cardiace structurale cu risc proaritmic, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică sau cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept), fiind discutată în capitolele respective.

O mare parte a pacienţilor cu risc prezintă insuficienţă cardiacă cu funcţie ventriculară sistolică alterată, categorie căreia i se adresează majoritatea studiilor de profilaxie primară cu defibrilatoare implantabile. Ghidurile actuale se bazează în primul rând pe rezultatele a două studii clinice: MADIT II şi SCD-HeFT.

Studiul MADIT II *(Multicenter Automatic Defibrillator Implanta/ion Trial II)* include pacienţi cu boală coronariană, selectaţi exclusiv pe baza criteriului fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng <30% şi randomizaţi înspre ICD vs. terapia convenţională. Implantarea profilactică a ICD-ului reduce semnificativ statistic riscul de mortalitate generală, cu divergenţa curbelor de supravieţuire apărând relativ precoce, după primul an de tratament16. Cel mai mare studiu adresat profilaxiei primare a MSC prin defibrilatorul implantabil rămâne la ora actuală studiul SCD-HeFT *(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial),* urmărind pacienţi având cardiomiopatie dilatativă ischemică sau nonischemică, cu fracţie de ejecţie < 36%, randomizaţi înspre implantarea de ICD versus amiodaronă sau placebo, adăugate terapiei maximale a insuficienţei cardiace, demonstrând o reducere semnificativă a mortalităţii totale doar la grupul cu ICD[17].

Studiul **DINAMIT** *(Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial)* adresat pacienţilor precoce post-infarct (6-40 de zile) cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng <36% demonstrează doar o reducere a mortalităţii aritmice la pacienţii cu ICD, fără a influenţa mortalitatea generală, rezultatul fiind legat de o creştere a mortalităţii nonaritmice în grupul pacienţilor cu !CD.

Pe baza rezultatelor acestor studii, implantul de ICD este o indicaţie de clasa I în profilaxia MSC la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională NYHA II-III şi având fracţia de ejecţie a ventriculului stâng :S35% după 3 luni de tratament medicamentos maximal, în condiţiile în care se estimează o speranţă de viaţă de cel puţin un an; pacienţii cu boală cardiacă ischemică trebuie să fie la cel puţin 6 săptămâni după evenimentul coronarian acut[12].

Pe de altă parte, indicaţia JCD-ului în profilaxia MSC bazată exclusiv pe criteriul obiectiv al fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng este tot mai mult contestată, luând în considerare costurile, complicaţiile legate de această procedură, cât şi faptul că terapiile moderne farmacologice sau ablative ar putea modifica prognosticul faţă de pacienţii incluşi în studiile care stau la baza ghidurilor actuale. Astfel, studiul DANISH *(Danish Study to Assess the Efficacy of JCDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality)* demonstrează că la pacienţi non-ischemici, implantul de ICD nu aduce beneficii faţă de terapia farmacologică maximală[18]. De asemenea, datele de registru sugerează că populaţiile tratate în viaţa reală prin implantul de ICD sunt destul de diferite de cele din studiile clinice, subiecţii fiind mai vârstnici şi având o incidenţă mai mare a diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale şi fibrilaţiei atriale, ast-

fel încât rămâne deschisă discuţia referitoare la cea mai potrivită strategie în selecţia pacienţilor care să beneficieze de ICD în profilaxia primară a MSC.

Principii de funcţionare a defibrilatorului implantabil

Componente tehnice. Sistemul implantabil de defibrilare constă în aparatul propriu-zis, plasat cel mai adesea în regiunea subclaviculară stângă şi conectat la una până la trei sonde plasate la nivelul inimii. Una dintre sonde este întotdeauna plasată la nivelul ventriculului drept, servind atât pentru funcţia de stimulare şi detecţie a ritmului cardiac, cât şi pentru funcţia de defibrilare/cardioversie. Aceasta din urmă se realizează prin intermediul unui electrod special de forma unei spire metalice situate aproape de extremitatea sondei, la nivelul ventriculului drept; un al doilea electrod similar poate exista mai proximal, la nivelul venei cave superioare. Pentru terapiile prin şoc, acesta este aplicat în configuraţii selectabile între electrodul din ventriculul drept, cutia metalică a aparatului şi, eventual, electrodul proximal din vena cavă superioară.

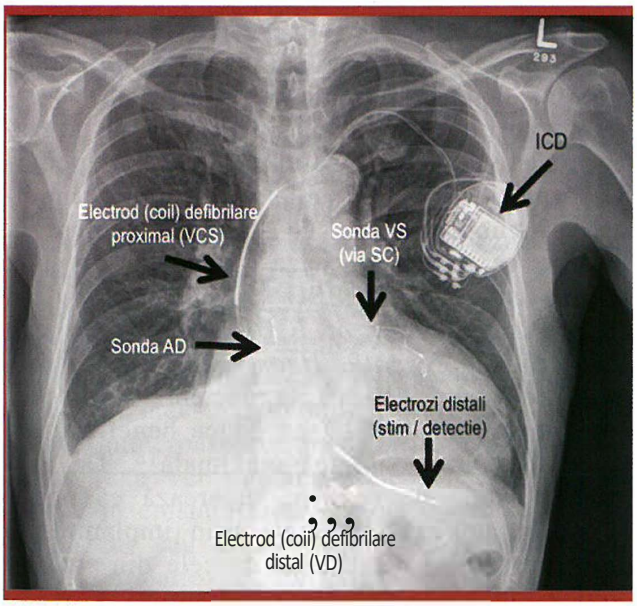


Figura 2. - Componentele unui sistem de defibrilare tricameral (CRT-D).

ICD-ul poate îndeplini funcţia de stimulare cardiacă, similar cu un dispozitiv dedicat în acest sens. Atunci când aceasta se realizează exclusiv prin sonda plasată la nivelul ventriculului drept, este vorba de un *!CD unicameral.* Adăugarea unei a doua sonde, la nivelul atriului drept *(!CD bicameral),* permite nu numai o stimulare secvenţială bicamerală, ci şi ameliorarea posibilităţilor de discriminare a aritmiilor supraventriculare. La cazuri selecţionate, o a treia sondă care să stimuleze şi ventriculul stâng, cel mai adesea pe calea sinusului coronar, va permite o stimulare biventriculară în vederea resincronizării electrice a activităţii ventriculare *(/CD tricameral* sau CRT-D).

Detecţia tahiaritmiilor. Electrograma bipolară (EGM) înregistrată continuu între electrozii din vârful sondei de defibrilare este filtrată şi convertită de sistemul electronic al aparatului într-o serie de evenimente instantanee detectate, reprezentând depolarizarea ventriculară. Aceste evenimente sunt procesate şi clasificate pe baza algoritmilor programaţi ai aparatului.

Conceptual, clasificarea parcurge două etape succesive, aceea de detecţie iniţială a aritmiei, urmată de discriminarea faţă de ritmurile supraventriculare.

Detecţia iniţială se bazează, în general, pe două criterii, frecvenţa şi durata evenimentelor ventriculare detectate. Frecvenţa (respectiv durata ciclului) de detecţie este selectată în funcţie de eventuala aritmie clinică cunoscută şi contextul clinic. Această selecţie urmăreşte pe cât posibil eliminarea din ferestrele de detecţie programate a ritmurilor supraventriculare şi îndeosebi a tahicardiei sinusale, cu includerea oricărei aritmii ventriculare cu posibil impact clinic. Durata aritmiei este definită prin numărul de evenimente necesar să îndeplinească criteriul de frecvenţă stabilit.

Discriminarea faţă de ritmurile supraventriculare este necesară datorită suprapunerii între ciclul de activare al acestora şi cel al aritmiilor ventriculare, mai ales la pacienţi aflaţi sub tratament antiaritmic. În cazul <lefi-

brilatoarelor unicamerale, ea se bazează pe analiza debutului aritmiei, criteriile de stabilitate şi discriminarea morfologiei. Debutul aritmiei ajută la diferenţierea faţă de o tahicardie sinusală, unde creşterea frecvenţei se face de obicei progresiv, în timp ce stabilitatea ritmului ajută la diferenţierea faţă de fibrilaţia atrială. Criteriile de discriminare a morfologiei compară morfologia EGM înregistrată în ritm sinusal pe electrozii distali ai sondei de defibrilare cu EGM din timpul tahicardiei, pornind de la premiza că, în timpul unei aritmii ventriculare, aceasta se modifică, în timp ce în majoritatea, aritmiilor supraventriculare nu. Prezenţa sondei atriale poate ameliora criteriile de discriminare faţă de aritmiile supraventriculare, acesta fiind unul dintre argumentele pentru utilizarea unui ICD bicameral.

Terapia tahiaritmiilor se face prin două tehnici: stimulare antitahicardică, respectiv şocul.

Stimularea antitahicardică (ATP = Antitachycardia Pacing) constă în eliberarea unui tren de stimuli cu o frecvenţă superioară aceleia a tahicardiei înregistrate, putând determina, în cazul aritmiilor prin mecanism de reintrare, un bloc bidirecţional în circuitul acesteia şi, ca urmare, oprirea aritmiei. Trenul de stimuli poate fi cu un ciclu constant (stimulare de tip „burst") sau cu un ciclul care scade progresiv bătaie cu bătaie (stimulare de tip „ramp"), la unele aparate existând şi posibilitatea introducerii unui extrastimul precoce la sfârşitul trenului de stimuli aplicat („burst +"). Parametrii programabili includ numărul de stimuli aplicaţi, frecvenţa lor (exprimată uzual ca şi % din ciclul tahicardiei) şi intervalul de decrementare în cazul stimulării de tip „ramp".

Premiza utilizării ATP-ului ca şi terapie iniţială a ICD-ului este legată de faptul că analiza electrogramelor stocate de aparat demonstrează ca TV monomorfă este cea mai frecventă aritmie, chiar şi în cazul pacienţilor care nu au avut istoric clinic de TV. Avantajele acestei terapii sunt legate de o depleţie semnificativ mai redusă a bateriei aparatului faţă de terapia prin şoc şi de faptul că ea este mult mai puţin neplăcută pentru pacient.

Beneficiul terapiei prin ATP este demonstrat de mai multe studii clinice, fiind de asemenea acceptat că, inclusiv în cazul TV rapide, ATP nu întârzie atât de mult şocul încât să producă sincopă, mai ales în cazul aparatelor moderne cu timp de încărcare scurt.

Şocul reprezintă terapia de mare energie aplicată de dispozitivul implantat în scopul opririi aritmiilor intrate în fereastra de detecţie, fie ca şi terapie de primă intenţie, în cazul FV, fie după ce terapia prin ATP s-a dovedit ineficientă. Atunci când şocul este aplicat pentru tratarea unor episoade de TV monomorfă, fiind sincronizat cu semnalul detectat pe sondă, se vorbeşte de cardioversie, în timp ce şocul nesincronizat aplicat pentru FV reprezintă defibrilarea.

Energia eliberată se recomandă a fi cu cel puţin IO J mai mare decât pragul minim de defibrilare testat în timpul procedurii de implant. Însă, cu toate că TV monomorfe pot fi cel mai adesea terminate prin şoc cu energie scăzută, există şi riscul ca acest tip de şoc să transforme o TV monomorfă în FY. Luând în considerare că timpul de încărcare al aparatului şi disconfortul resimţit de pacient sunt practic similare pentru şocurile de energie scăzută şi cele de mare energie, pare rezonabil ca ultima variantă să fie folosită de rutină pentru terapia prin şoc, aceasta cu atât mai mult cu cât în ultimul timp s-a renunţat aproape în totalitate la testarea pragului de defibrilare în timpul procedurii de implant.

Defibrilatorul subcutanat (S-ICD) a fost conceput în scopul reducerii riscului de complicaţii, îndeosebi infecţioase, legate de prezenţa sondelor intracavitare, sonda de defibrilare fiind plasată în acest caz subcutan, parasternal stâng. Datele derivate din studii clinice şi registre argumentează capacitatea acestor dispozitive de a recunoaşte şi trata corect aritmiile ventriculare. Riscul de complicaţii este similar cu cel al dispozitivelor endocavitare,

diferind doar tipul acestora, S-ICD reducând complicaţiile legate de sondă, cu preţul celor legate de detecţie. Ghidurile actuale recomandă că S-ICD trebuie considerat pentru toţi pacienţii care nu necesită stimulare antibradicardică, terapie de resincronizare sau ATP pentru TV monomorfă *(indicaţie de clasa IIa)*. Pacienţii care beneficiază cel mai mult sunt cei tineri, cu speranţă lungă de viaţă cu ICD sau având risc de infecţie prin patologiile asociate 15.

predispozanţi (ischemia miocardică, diselectroIitemii), medicaţia antiaritmică şi, dacă este posibil, ablaţia substratului aritmogen sunt metodele care pot fi folosite în acest sens. Dintre medicamentele antiaritmice la pacienţii cu boală cardiacă structurală, asocierea de betablocant cu amiodaronă s-a dovedit semnificativ mai eficientă în reducerea numărului de şocuri. Pe de altă parte, beneficiul terapiei antiaritmice trebuie atent cântărit comparativ cu riscurile la care aceasta expune. Tratamentul

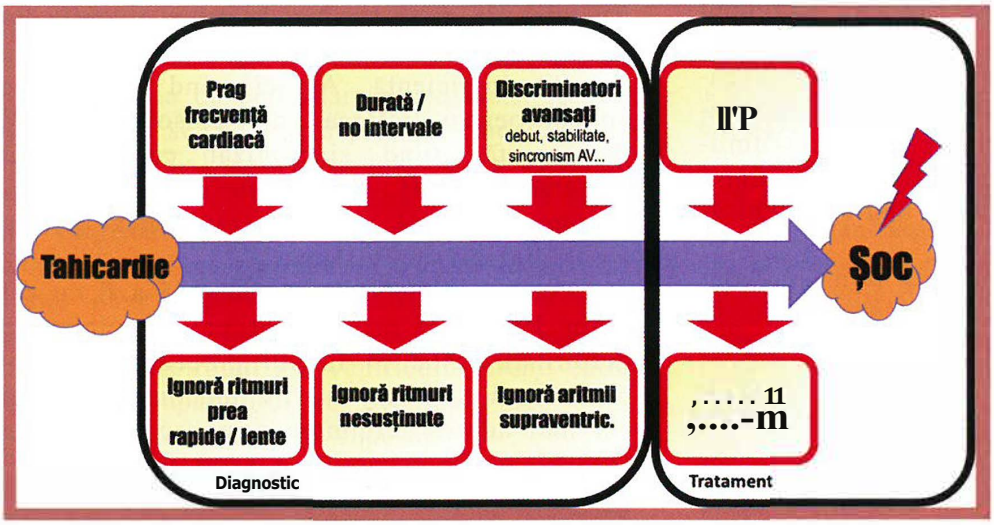


figura 3. - Algoritm de funcţionare al ICD în tratamentul tahiaritmiilor.

Terapiile defibrilatorului implantabil

Interogarea !CD-ului pune la dispoziţia medicului înregistrarea EGM intracavitare din timpul episoadelor aritmice tratate. În urma analizei acestora, fiecare terapie înregistrată în memoria aparatului trebuie clasificată în una dintre următoarele categorii: terapii adecvate, terapii non-necesare, terapii inadecvate.

Terapiile adecvate sunt cele api icate pentru episoade de FV/TV intrând în ferestrele de detecţie ale aparatului. Chiar dacă ele semnifică un succes al terapiei prin ICD, îndeosebi în ce priveşte şocurile, este justificat efortul de a reduce numărul acestora datorită faptului că ele interferă cu calitatea vieţii prin disconfortul produs şi determină epuizarea mai rapidă a bateriei aparatului. Terapia de substrat a bolii cardiace subiacente, corecţia factorilor antiaritmic poate modifica ciclul tahicardiei, făcând-o mai lentă şi, ca urmare, plasând-o în afara ferestrelor de detecţie. În plus, o eventuală creştere a pragului de defibrilare sub tratament cu amiodaronă trebuie sa fie luată în considerare.

Şocurile non-necesare se referă la acele şocuri care sunt aplicate fie pentru aritmii care sunt bine tolerate hemodinamic sau s-ar opri spontan, fie pentru aritmii care ar putea fi eficient tratate prin ATP. Ponderea acestui tip de şoc este dificil de estimat, dar se consideră că ele reprezintă peste 50% din totalul şocurilor înregistrate. Minimalizarea şocurilor non-necesare se poate face prin programarea adecvată a !CD-ului, fiind important de a prelungi timpul de la detecţie la terapie în scopul de a facilita oprirea spontană a aritmiilor ventriculare

nesuştinute şi programarea unor asemenea ferestre de detecţie încât să favorizeze terapiile prin ATP.

TerapiiJe inadecvate definesc acele terapii care nu au fost aplicate pentru TV sau FV, cauzele lor fiind legate fie de ritmuri rapide supraventriculare, fie de interpretarea incorectă a semnalelor înregistrate pe electrozii de detecţie, inclusiv datorită unor semnale extracardiace adesea legate de leziuni ale sondelor[19].

Evaluarea pacientului cu terapii ale ICD în serviciul de urgenţă.

Creşterea numărului de implanturi de ICD va creşte corespunzător numărul de pacienţi care se prezintă în unităţile de primiri urgenţe pentru terapii ale dispozitivului. Atitudinea în cazul acestor pacienţi, deşi nu este substanţial diferită de cea aplicată pacienţilor uzuali cu patologie cardiovasculară, prezintă totuşi o serie de particularităţi. Etapele care trebuie parcurse sunt:

- monitorizarea clinică şi electrocardiografică este obligatorie la prezentarea în serviciul de urgenţă. Aritmiile care au determinat terapia !CD-ului sunt adesea recidivante şi înregistrarea lor pe ECG-ul de suprafaţă aduce elemente importante în evaluarea pacientului. Concomitent, înregistrarea unui ECG complet în 12 derivaţii este, de asemenea, obligatorie;

- evaluarea istoricului pacientului (boala cardiacă de bază, indicaţie de implant - profilaxie primară/secundară, antecedente de şocuri, tratamentul medicamentos urmat etc.). Sunt importante urmărirea simptomelor pacientului anterioare şocului sau după şoc (sincopă, palpitaţii, ameţeli, durere, dispnee etc.) şi situaţionale (odihnă, exerciţiu, mişcarea braţului, expunerea potenţială la interferenţe electromagnetice etc.);

- evaluarea clinică cu referire specifică asupra hemodinamicii (tensiunea arterială, semne de debit cardiac scăzut);

- recoltarea de sânge pentru evaluarea unor parametri biochimici; este obligatorie dozarea electroliţilor serici şi a enzimelor de citoliză miocardică, eventual, dacă este nevoie, cu urmărire în dinamică, ţinând cont că ele pot fi modificate şi în urma şocului aplicat. Evaluarea funcţiei renale, respiratorii, pH-ului, a intoxicaţiilor medicamentoase (de pildă, digitala) trebuie de asemenea făcute dacă sunt indicate din punct de vedere clinic;

- radiografia toracică, mai ales în perioadele precoce postimplant, pentru decelarea eventualelor probleme legate de sondele de defibrilare/stimulare;

- este de dorit efectuarea unei ecocardiografii sau a altei tehnici de imagistică pentru evaluarea funcţiei cardiace.

Aritmiile intercurente atriale sau ventriculare înregistrate electrocardiografic se tratează conform protocoalelor de urgenţă în vigoare. Dacă este necesară efectuarea de şoc electric extern, se va lua în considerare ca padelele de defibrilare să nu fie plasate în vecinătatea buzunarului ICD-ului; plasarea lor într-o poziţie antero-posterioară este de preferat. Şocurile repetitive în absenţa aritmiilor sau în prezenţa unor aritmii atriale sau ventriculare care sunt bine tolerate hemodinamic pot fi oprite prin plasarea unui magnet deasupra aparatului. Acesta dezactivează temporar terapiile pentru tahiaritmii, menţinând însă funcţia de stimulare. În timpul aplicării magnetului, este obligatorie monitorizarea continuă ECG, pentru a detecta rapid eventualele aritmii ameninţătoare de viaţă. Cu foarte puţine excepţii, ICD-ul îşi va relua capacitatea de a efectua terapie pentru tahiaritmii ventriculare de îndată ce magnetul este înlăturat.

Interogarea/programarea ICD este obligatorie după fiecare terapie a aparatului, dar din păcate poate fi făcută doar în relativ puţine servicii. În general, fiecare centru de implant are implementat un protocol pentru contactare în cazul evenimentelor apărute la pacienţii aflaţi în urmărire. Urgenţa cu care pacientul trebuie să ajungă la controlul aparatului depinde de mai mulţi factori. În cazul în care este vorba de o singură terapie (sau, eventual, două apărute la foarte scurt interval una de cealal-

tă), fără deteriorare hemodinamică legată de aceasta, după evaluarea făcută în serviciul de urgenţă, pacientul poate fi externat, urmând să se prezinte la controlul aparatului în zilele următoare. Atunci când aparatul a aplicat mai multe terapii sau ele au fost însoţite de degradare hemodinamică, pacientul trebuie obligatoriu spitalizat, iar controlul aparatului devine o urgenţă.

Furtuna electrică este definită la purtătorii de ICD prin existenţa a trei sau mai multe episoade aritmice într-un interval de 24 de ore. Tratamentul acesteia se bazează pe căutarea şi corecţia rapidă a cauzelor reversibile (diselectrolitemie, ischemie miocardică, tireotoxicoză), reducerea drive-ului simpatic (beta-blocant, chiar intravenos, sedare, chiar anestezie generală la nevoie) şi tratament antiaritmic specific. Dintre medicamentele antiaritmice, amiodarona pare cel mai eficient, mai ales atunci când ea poate fi folosită în asociere cu betablocantele. Antiaritmicele de clasa I trebuie evitate, lidocaina putând avea efecte favorabile, mai ales atunci când aritmiile sunt asociate cu ischemie acută. Ablaţia de urgenţă a substratului aritmogen poate fi o soluţie în anumite centre având dotările şi experienţa în acest sens. Anumite aritmii determinate de canalopatii cu determinism genetic pot necesita tratament specific (chinidina şi isoprenalina în sindromul Brugada, stimularea cu frecvenţe crescute în sindromul de QT lung)[20].

BIBIOGRAFIE

1. Torp-Pedersen C, Kober L, Elming H, Burchart H. Classification of sudden and arrhythmic death. PACE - Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20(10):2545-52.
2. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, editors. Braunwald's Heart Dis: A Textbook Cardiovasc Med. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2015. p. 821-860.
3. Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med. 2001; 345(20): 1473-82.
4. Myerburg RJ, Interian Jr. A, Mitrani RM, Kessler KM. Frequency of sudden death and profiles of risk. Am J Cardio!. 1997;80 (Supp 58):10F - 19F.
5. Kostis J. Screening for Risk of Sudden Cardiac Death. In: Gussak I, Antzelevitch C, editors. Electr Dis Hear. London: Springer; 2008. p. 851-857.
6. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. Halliday JP et al. J Am Coli Cardio! Img 2019;12:1645-1655.
7. Van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in Lamin A/C mutation carriers: A European cohort study. J Am Coli Cardio!. 2012; 59:493-500.
8. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: Current status and challenges for the future. Eur Heart J. 2014; 35:1642-51.
9. Disertori M, Quintarelli S, Mazzola S et al. The need to modify patient selection to improve the benefits of implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Europace. 2013; 15(12): 1693-1701.
10. Aliot E, De Chitlou C, Sadoul N. Ventricular instability and sudden death in patients with heart failure: lessons from clinica! trials. Eur Hear J. 2002; 4:D31-42.
11. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM et al. Congenital and acquired long QT syndrome. Eur Hear J. 2000; 21:1232-1237.
12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129-2200.
13. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324:781-788.
14. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. Cardiovasc Res 1997; 35(1):13-29.

15. Priori SG, Blornstrorn-Lundqvist C, Mazzanti A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death:. Eur Heart J. 2015;36(41):2793-2867.
16. Moss AJ, Zareba W, Hali JE, et al. Prophylactic irnplantation of a defibrillator în patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002; 346:877-83.
17. Brady GH, Lee KL, Mark D, et al. Arniodarone or an irnplantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005; 352:225-37.
18. K0ber L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator lmplantation in Patients with Nonischernic Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2016; 375:122\-1230.
19. Koneru JN, Swerdlow CD, Wood MA. et al. Minimizing Inappropriate or "Unnecessary" Implantable Cardioverter-Defibrillator: Appropriate Progrannming. Circ Arrhythrn Electrophysiol 2011; 4;778-790.
20. Israel CW, Barold SS. Electrica! storm in patients witb an implanted defibrillator: a matter of definition. Ann Noninvasive Electrocardiol 2007; 12:375-82.

CAPITOLUL

26

Resuscitarea cardiopulmonară, sindromul post-resuscitare, aspecte etice ale resuscitării

Măsuri elementare de asigurare a suportului vital 542
Măsuri privind suportul avansat 544
Cauzele potenţial reversibile de stop cardio-pulmonar 550
Sindromul post-resuscitare 557
Aspecte etice ale resuscitării cardio-pulmonare şi protecţia resuscitatorului 557
Bibliografie 559

Resuscitarea cardio-pulmonară (RCP) reprezintă o procedură de maximă urgenţă care cuprinde ansamblul de intervenţii efectuate în scopul asigurării supravieţuirii victimei care prezintă stop cardio-respirator (SCR). RCP începe cu măsurile elementare de suport vital *(Basic LIfe Support, BLS; Suport vital de bază, SVB),* care combină compresiile toracice cu ventilaţia artificială şi, actualmente, cu folosirea unui defibrilator extern automat (DEA) dacă acesta este disponibil în spaţiul public (pentru a restabili circulaţia şi respiraţia spontane, într-un efort de a menţine integritatea funcţiei cerebrale), continuând apoi cu măsurile avansate de suport vital *(Advanced Life Support, ALS; Suport vital avansat, SVA)* [1].

Stopul cardiac (SC) este una dintre principalele cauze de deces în Europa, afectând aproximativ 55-113 cazuri la 100.000 de locuitori pe an, adică 350.000-700.000 de persoane[2]. La aproximativ 25-50% dintre victimele SC, primul ritm înregistrat este fibrilaţia ventriculară (FV)3 şi este probabil ca numeroase victime să prezinte FV sau tahicardie ventriculară rapidă (TV) în momentul colapsului, dar până când este înregistrată prima electrocardiogramă (ECG) de către personalul medical de urgenţă, ritmul se deteriorează spre asistolă4. Atunci când primul ritm este înregistrat la faţa locului de către un defibrilator extern automat, proporţia victimelor cu FV ca şi ritm iniţial ajunge la 76%[5].

Stopul cardio-respirator este definit ca fiind întreruperea bruscă a ventilaţiei şi perfuziei sistemice spontane şi eficiente. Clinic, victima prezintă: pierderea stării de conştienţă; absenţa reacţiilor la stimuli senzoriali; midriază areactivă la lumină; absenţa pulsului; tensiunea arterială nemăsurabilă; absenţa zgomotelor cardiace; apnee, respiraţii agonice; cianoză. Recunoaşterea promptă a instalării unui SC poate fi deseori o provocare[6]. Este acum unanim cunoscut faptul că victima care nu răspunde la stimuli şi nu respiră normal (de exemplu, respiraţie agonică) trebuie considerată a fi în SC ceea ce impune iniţierea de urgenţă a manevrelor de RCP.

Peter Safar (1956) întregeşte „abecedarul" RCP, la care adaugă şi componenta „cerebrală"

- „resuscitare cardio-pulmonară şi cerebrală" (RCP-C):

Măsurile elementare de suport vital (BLS/SVB):

- *Airway* - asigurarea permeabilităţii căilor aeriene;
- *Breathe* - asigurarea ventilaţiei;
- *Circulation* - asigurarea circulaţiei.

Măsurile avansate de suport vital (ALS/SVA):

- *Drugs* - terapie medicamentoasă;
- *Electrocardiography* - diagnostic electrocardiografic;
- (de)F *ibrillation* - defibrilare.

Măsurile de suport postresuscitare (Post resuscitation life support, PLS):

- *Gauging* - evaluarea clinică/paraclinică a victimei;
- *Human mentation* - susţinerea activităţii nervoase superioare;
- *Intensive care* - terapia intensivă a insuficienţelor funcţionale multiple.

Lan/ul supravieJuirii. În 1987 apare conceptul de „lanţ al supravieţuirii", adoptat de către *American Heart Association* în 1991, care se referă la un şir de secvenţe esenţiale pentru succesul RCP: accesul imediat la victima în SC; aplicarea neîntârziată a măsurilor elementare de resuscitare (BLS); defibrilarea electrică precoce; RCP specializată precoce (ALS)7. Metafora de „lanţ" sugerează importanţa fiecărei din cele patru verigi ale sale: o verigă fragilă va duce la compromiterea rezultatului final, în pofida soliditătii celorlalte verigi[8]. În 1992 se constituie ILCOR *(Jnternational Liaison Committee on Resuscitation)* care reuneşte organizaţiile de profil din Europa, SUA, Canada, Africa de Sud, Australia şi America de Sud cu scopul de a disemina la nivel mondial protocolul standardizat de RCP9. Acest capitol se bazează şi reia în formă prescurtată recomandările celei mai recente versiuni a ghidului de resuscitare elaborat de către *European Resuscitation Council (ERC),* care prezintă modul în care resuscitarea ar trebui să fie realizată pentru a fi cât mai eficientă, dar şi cât mai sigură6. Este subliniată importanţa interacţiunii dintre dispecerul medical de urgenţă (iniţierea RCP asistată de dispecer, cunoscută şi ca „RCP telefonică") cu martorii care pot efectua RCP şi accesul în timp util la un DEA. Un răspuns eficient şi coordonat al comunităţii informate şi antrenate în acest sens, este esenţial pentru îmbunătăţirea supravieţuirii în cazul SC pre-spital.

MĂSURI ELEMENTARE DE ASIGURARE A SUPORTUULI VITAL DE BAZĂ

Măsurile elementare de asigurare a suportului vital (BLS/S VB) constau din parcurgerea următoarei succesiuni6:

1. apropie-te în siguranţă de victimă (care nu răspunde la stimuli şi nu respiră normal);
2. verifică existenţa vreunui răspuns din partea victimei;
3. cheamă ajutoare;
4. deschide căile aeriene ale victimei;
5. verifică ventilaţia victimei;
6. telefonează la 112 (număr unic şi integrat de urgenţă);
7. efectuează 30 de compresii toracice;
8. efectuează 2 ventilaţii.

Apropie-te în siguranţă de victimă! Este utilă parcurgerea etapelor cumulate în formula mnemotehnică SAFE: S - strigă; A - apropie-te de victimă; F - fereşte victima (de posibile leziuni secundare); E - evaluează victima.

Verifică existenţa vreunui răspuns din partea victimei! Resuscitatorul va mişca cu blândeţe umerii victimei, întrebând-o dacă totul este în regulă. Dacă victima îi răspunde, aceasta nu va fi mobilizată până la sosirea echipajului medical de urgenţă, se va identifica etiologia acestei stări, iar victima va fi reevaluată periodic.

Cheamă ajutori Alerta iniţială va fi generată de către „lipsa de răspuns la stimuli ver-

bali„ şi fizici şi de respiraţia anormală a victimei".

Deschide căile aeriene ale victimei! Această etapă (A - *airway)* se va realiza prin hiperextensia capului şi ridicarea mandibulei victimei printr-o presiune fermă pe fruntea acesteia (pentru extensia capului), resuscitatorul ridicând mandibula victimei şi deplasând-o către anterior cu două degete ale mâinii plasate pe menton (fără a-i comprima ţesutul moale de sub bărbie!). Dacă se suspicionează existenţa unei leziuni la nivelul coloanei vertebrale cervicale se va utiliza tehnica de subluxaţie a mandibulei: resuscitatorul îngenunchiat şi sprijinit pe coate, cu ambele police plasate pe mandibula victimei aproape de comisurile bucale, îi va tracţiona în jos mandibula şi o va deplasa înainte. Capul şi gâtul victimei este bine să fie fixat între săculeţe de nisip, dacă acestea sunt disponibile (pentru a evita orice deplasare cranio-cerebrală).

Verifică ventilaţia! Trebuie diferenţiate mişcările respiratorii normale de cele agonice. Se utilizează protocolul PAS (Priveşte, Ascultă şi Simte existenţa ventilaţiilor spontane). Dacă există obstrucţia căilor aeriene, aceasta va fi identificată şi îndepărtată. Dezobstrucţia căilor aeriene superioare se poate realiza prin: aplicarea a 5 lovituri interscapulare; se va verifica obţinerea dezobstrucţiei după fiecare lovitură aplicată; dacă nu s-a obţinut dezobstrucţia prin lovituri interscapulare, vor fi efectuate 5 compresiuni abdominale (manevra Heimlich).

Cheamă 112! European Resuscitation Council (ERC) a promovat utilizarea în Europa a unui număr unic de apel - „112" în locul numerelor naţionale de alertă.

Efectuează 30 de compresii toracice! Plasarea mâinilor pentru efectuarea compresiei toracice presupune utilizarea unor cuvinte dificil de înţeles pentru un profan: stern, rebord, apendice xifoid etc. Noul ghid recomandă plasarea mâinilor resuscitatorului în centrul toracelui, ceea ce determină reducerea timpului până la iniţierea manevrelor, faţă de aplicarea metodei precedente a „marginii costale". Caiităţile compresiei toracice eficiente pot fi rezumate astfel: „comprimă cu putere" în mijlocul toracelui (pentru a asigura o depresie sternală de cel puţin 5 cm, dar nu peste 6 cm), „comprimă rapid" (rata de 100-120/min este optimul) [10], „nu te opri" (pauzele reduc perfuzia miocardică) şi „schimbă (dacă este posibil!) resuscitatorul" (s-a constatat că după 3 minute de BLS/SVB corect efectuată, performanţele resuscitatorului se reduc semnificativ)[6].

Efectuează 2 ventilaţii! Raportul „compresie toracică: ventilaţie" de 30:2 este noul standard susţinut de ghidul ERC, adaptarea fluxului sanguin pulmonar şi a ventilaţiei fiind mai bună în condiţiile utilizării acestui raport. Fiecare insuflaţie va fi administrată în 1 secundă. Resuscitatorii instruiţi şi capabili să efectueze ventilaţii de salvare ar trebui să combine întotdeauna compresiile toracice şi ventilaţii le. Încrederea actuală în echivalenţa dintre „doar compresie toracică" şi RCP standard („compresie + ventilaţie") nu este suficientă pentru a modifica practica actuală [11].

Au fost identificate trei faze care survin în cursul SC: faza electrică, faza hemodinamică şi faza metabolică. Aceasta sugerează faptul că, în primele 5 minute, defibrilarea este manevra prioritară, între 4-10 minute (faza hemodinamică) este prioritară asigurarea suportului circulator prin compresiile toracice. În faza metabolică, administrarea medicaţiei şi inducerea hipotermiei ajung în prim-plan. Ghidurile ERC au statuat importanţa utilizării iniţiale (în cazul fibrilaţiei ventriculare) a secvenţelor de compresie toracică şi abia ulterior a defibrilatorului, precum şi a secvenţei „un şoc electric extern urmat de RCP"[6]. Dacă există dubii cu privire la existenţa sau nu a unei asistole versus FV cu unde mici, nu se va administra şocul electric extern, ci se vor continua manevrele de RCP. Defibrilatoarele bifazice moderne au o mare eficienţă a „primului şoc" (definită ca întreruperea fibrilaţiei ventriculare în cel puţin 5 secunde după administrarea

şocului electric extern). Defibrilarea (şocul electric extern) „a coborât în stradă", în sensul că se discută tot mai mult despre aplicarea sa cât mai precoce după iniţierea BLS (cu modificarea conduitei standard ABCD în DABC), asemenea defibrilatoare (în special semiautomate) fiind tot mai frecvent prezente în spaţiile publice (PAD - *Public Access Defibrillation)* [12]. Ghidul ERC recomandă includerea în aceste programe PAD a locaţiilor unde este de aşteptat să se utilizeze defibrilatorul cel puţin o dată în cinci ani pentru tratamentul unui SC cu martori. Eficacitatea utilizării DEA plasate la domiciliul potenţialelor victime este limitată, proporţia celor găsiţi în FV fiind mai scăzută la domiciliu decât în locurile publice [13].

MĂSURI PRIVIND SUPORTUL AVANSAT PENTRU ADULT

Măsurile avansate de suport vital (ALS/SVA). Resuscitarea avansată (ALS) sau Suportul Vital Avansat (SVA) necesită intervenţia unei echipe instruite în efectuarea RCP, dotate cu echipamentele şi medicamentele necesare.

Ritmurile cardiace care apar în stopul cardiorespirator se pot împărţi în două grupe mari: ritmuri «şocabile» (FV şi TV fără puls) şi ritmuri «neşocabile» (definite ca nonFV/nonTV, care includ asistola şi activitatea electrică fără puls). Concluzia practică care rezultă din această clasificare este utilizarea defibrilării în cazul FY/TV fără puls şi lipsa ei de indicaţie în asistolă şi activitatea electrică fără puls (AEP). Celelalte manevre de resuscitare pentru menţinerea funcţiilor vitale, respectiv compresiunile toracice externe, managementul căilor aeriene şi ventilaţia, accesul intravenos, administrarea de adrenalină şi identificarea şi tratamentul cauzelor care au determinat apariţia SCR sunt valabile şi se utilizează în ambele situaţii de SCR. Algoritmul de ALS/SVA este prezentat în Figura I.

RITMURI „ŞOCABILE"

În cazul identificării FY, şansa de reuşită a RCP este cea mai mare (comparativ cu celelalte situaţii de SCP), ea fiind maximă în primul minut şi scăzând cu 7-10% în fiecare minut ulterior, dacă nu se începe resuscitarea corectă iar aritmia persistă. Până la sosirea echipei de resuscitare şi a echipamentelor necesare ALS/SVA (în primul rând, a defibrilatorului) se pot iniţia manevrele de BLS/SVB efectuate prompt şi eficace, care sunt aceleaşi indiferent de tipul SCP.

Tratamentul etiologic în cazul FV este defibrilarea, dar pentru menţinerea viabilităţii miocardului şi a creierului se efectuează secvenţele de resuscitare standard, respectiv compresiuni toracice externe şi ventilaţii (30:2) până la efectuarea intubaţiei orotraheale care va permite ventilaţia cu aproximativ 10-12 respiraţii/ruin concomitent cu compresiuni toracice externe neîntrerupte cu un ritm de 100-120/min. Defibrilarea se poate efectua cu defibrilatorul manual care necesită recunoaşterea şi interpretarea ritmurilor de către operator (care trebuie să fie medic) sau cu defibrilatorul automat sau semiautomat care au capacitatea de a recunoaşte singure un ritm cardiac ce necesită şoc electric şi care iau singure decizia defibrilării victimei (pot fi utilizate de către operatori cu o pregătire de bază pentru utilizarea aparatului: paramedic, asistent medical, echipe de prim ajutor). În momentul în care defibrilatorul este disponibil, se vor plasa padelele sau (de preferat, pentru a minimiza întreruperea compresiunilor toracice)6 electrozii autoadezivi subclavicular drept şi apexian şi se va putea identifica pe monitor prezenţa FV/TV fără puls. În acest caz, se va aplica un singur şoc electric extern, care reprezintă singurul tratament dovedit a fi eficient în situaţia de SC prin FV/TV fără puls, cu energie de 360 J pentru un defibrilator monofazic sau 150-200 J pentru un defibrilator bifazic. Imediat după aplicarea primului şoc, se continuă cu compresiuni toracice şi ventilaţii în raport de 30:2

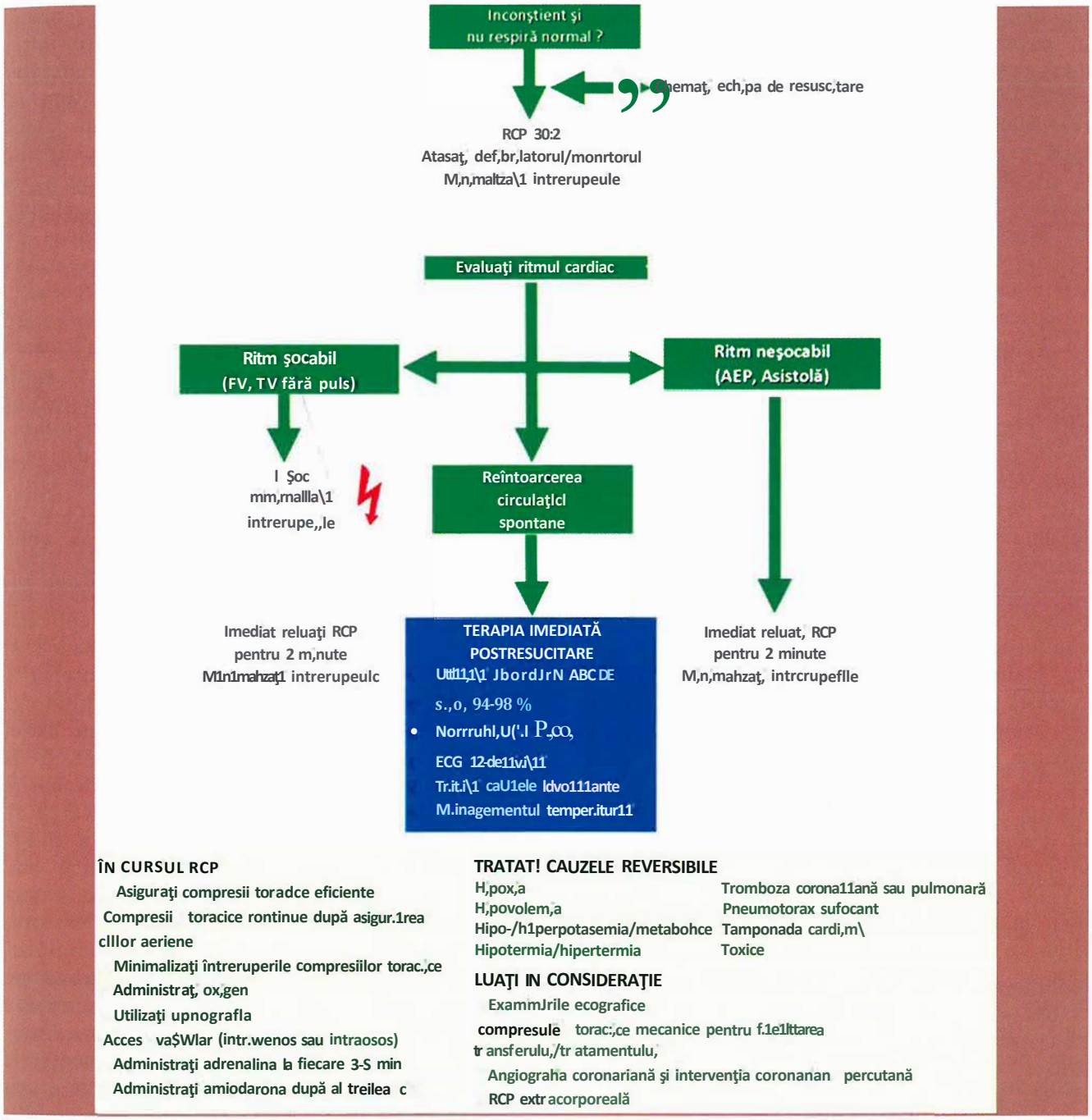


Figura 1. - Algoritmul resuscitării cardiopulmonare avansate (după Ghidul ECR, 2015)[4].

timp de 2 minute, indiferent de aspectul ritmului de pe monitor, în afara situaţiei de revenire a circulaţiei spontane (ROSC). După 2 minute de RCP, dacă FV/TV fără puls persistă, se va administra al doilea şoc. Energia administrată va fi aceeaşi din acest moment, pen-

tru fiecare şoc electric extern, respectiv 360 J în cazul defibrilatorului monofazic şi 200 J dacă se utilizează defibrilatorul bifazic. După cel de-al doilea şoc, se continuă manevrele de resuscitare timp de 2 min, iar dacă FV/TV fără puls persistă, se aplică al treilea şoc electric şi se administrează adrenalină I mg i.v./i.o. la fiecare 3-5 min atât timp cât pacientul se află în SCP. De asemenea, după cel de-al treilea şoc se vor administra şi antiaritmicele şi se vor continua manevrele de resuscitare până la modificarea aspectului de pe monitor. Dacă se va obţine pe monitor un ritm compatibil cu prezenţa pulsului, se va verifica prezenţa acestuia la nivelul arterei carotide. Dacă pulsul nu este prezent, se va continua resuscitarea conform protocolului nonFV/TV fără puls, iar dacă reapar pulsul şi semnele vitale (mişcări, tuse, respiraţii normale) se vor opri manevrele de resuscitare şi se va continua cu terapia postresuscitare. Dacă FV/TV survin în timpul cateterizării cardiace sau precoce în perioada postoperatorie după chirurgie cardiacă, se vor administra până la 3 şocuri electrice succesive, înainte de a începe compresiunile toracice. Această strategie cu 3 şocuri poate fi urmată, de asemenea, pentru un SC determinat de apariţia FV/TV dacă pacientul este deja conectat la un defibrilator. Nu există un număr maxim de şocuri electrice care pot fi aplicate în cursul unei resuscitări, defibrilarea fiind utilizată atât timp cât pe monitor persistă FV/TV fără puls. Se va renunţa la defibrilare doar în momentul în care pe monitor apare un ritm cu complexe QRS distincte, situaţie în care se va trece fie la un alt protocol de resuscitare dacă pacientul în continuare nu are puls, fie, dacă se instalează un ritm cu puls care permite întreruperea resuscitării, se continuă cu reevaluarea pacientului şi iniţierea tratamentului postresuscitare.

RITMURILE „NEŞOCABILE"

Referirile la „ritmurile nonFV/TV fără puls" înglobează protocoalele pentru asistolă şi activitatea electrică fără puls (AEP), manifestări ale SC care nu necesită defibrilare. Succesul resuscitării în acest caz este relativ redus în lipsa unei cauze reversibile care să poată fi identificată şi tratată eficient. Dacă diagnosticul de asistolă sau AEP se confirmă (fie după un episod de FV/TV fără puls, fie din primul moment al monitorizării pacientului), protocolul de resuscitare se va baza pe efectuarea compresiunilor toracice, asigurarea ventilaţiei (30:2) şi administrarea medicaţiei[4].

În cazul în care stopul cardiorespirator are drept ritm *asistata,* este importantă confirmarea diagnosticului pe traseul de monitor. În acest scop se verifică: contactul ferm al electrozilor cu pacientul, conexiunile cablurilor monitorului, aspectul traseului în mai multe derivaţii (01, Dn, Dlll), amplitudinea complexelor QRS. Această verificare este importantă pentru a nu se eluda o eventuală FV (mai ales cu unde mici) care ar necesita defibrilare[4]. În cazul incertitudinii diagnosticului „asistolă versus FV cu unde mici", defibrilarea nu trebuie aplicată, ci se vor continua compresiunile toracice şi ventilaţiile. Efectuarea continuă şi corectă a manevrelor de RCP poate creşte amplitudinea şi frecvenţa undelor de FV, îmbunătăţind astfel şansele de a se ajunge la defibrilare şi la restabilirea unui ritm de perfuzie[14]. Şocurile electrice repetate, administrate în încercarea de a defibrila un ritm care se apreciază a fi FV cu unde mici, cresc injuria miocardică atât direct, prin acţiunea curentului electric, cât şi indirect, prin întreruperea compresiunilor toracice şi a fluxului sanguin coronarian. Protocolul de resuscitare în asistolă se bazează pe secvenţa de compresiuni toracice şi ventilaţie 30:2, cu securizarea căilor aeriene prin intubaţie orotraheală şi administrarea de medicaţie intravenoasă. Se va administra adrenalină 1 mg i.v./i.o. imediat ce accesul venos este stabilit şi apoi se repetă la fiecare 3-5 minute. În cazul asistolei, în care există pe monitor unde P de stimulare electrică atrială, se indică cardiostimularea externă transcutanată cu o frecvenţă prestabilită (de obicei, 50-70/min) şi o

intensitate variabilă de la pacient la pacient şi care trebuie tatonată în cursul resuscitării. Până la pregătirea pacing-ului transcutanat sau în lipsa acestuia, se poate utiliza aşa numitul pacing manual prin lovituri cu pumnul la nivelul sternului *([ist pacing),* care are valoarea unui pacing extern dacă se realizează cu forţă suficientă şi o frecvenţă de 70/min. Ciclurile de resuscitare se repetă până la revenirea activităţii cardiace (mecanice şi electrice) sau până la declararea insuccesului manevrelor de resuscitare.

Activitatea electrică fără puls (AEP) reprezintă forma de SCP în care există activitate electrică a cordului fără activitate mecanică, succesul resuscitării este bazat pe identificarea şi tratarea unei cauze reversibile care a determinat apariţia stopului. Protocolul în AEP cuprinde RCP (compresiuni toracice şi ventilaţii 30:2) timp de 2 minute şi administrarea de adrenalină 1 mg la fiecare 3-5 minute, în paralel cu tratamentul etiologic. Protocolul de resuscitare în AEP este acelaşi indiferent de cauză, dar la fiecare ciclu de resuscitare trebuie să se încerce să se identifice sau să se excludă două câte două din lista cauzelor potenţial reversibile de SCP (4H şi 4T). Nu există posibilitarea şi nici timpul de a efectua explorări paraclinice complete (mai ales în prespital), explorări care să ne ofere un diagnostic cert al cauzei şi nici posibilitatea unui tratament complet, deoarece deseori pacientul necesită efectuarea permanentă a compresiunilor toracice externe şi a ventilaţiei mecanice. Pot exista însă informaţii care să ne orienteze asupra cauzei atunci când există date despre istoricul pacientului, când este interpretat corect traseul ECG de monitorizare sau este posibilă ob-ţinerea în câteva minute a unor date de laborator (Tabelul 1).

Ecocardiografia peri-SC, în cadrul unui protocol tip *Focused Echocardiographic in Emergency Life support* (FEEL), poate avea un rol important în identificarea cauzelor potenţial reversibile de SCTS

TABELUL 1 **Cauzele potenţial reversibile de SCP reunite în formula memotehnică 4H şi 4ŢI6.**

4 H	4 T
• Hipovolemia	• Tromboza coronariană/embolia pulmonară
• Hipoxia	• Toracele sub tensiune (pneumotorax sufocant)
• Hiper/Hipopotasemia	• Tamponada Cardiacă
• Hipo/Hipertermia	• Toxicele

Managementul căilor aeriene ale victimei în SCR se efectuează în scopul asigurăm şi menţinerii libertăţii căilor aeriene şi realizării ventilaţiei mecanice. Cea mai bună metodă este intubaţia orotraheală şi ventilaţia cu administrare de oxigen pe sonda de intubaţie, fie cu balon cu rezervor şi oxigen, fie cu ajutorul unui aparat de ventilaţie mecanică, titrat pentru menţinerea unei valori a SaO_2 de 94-98%4. Intubaţia orotraheală trebuie efectuată de către o persoană având pregătirea şi experienţa necesare realizării acestei manevre invazive, care trebuie să încerce efectuarea laringoscopiei şi a intubaţiei orotraheale fără întreruperea compresiunilor toracice (doar la trecerea sondei de intubaţie printre corzi le vocale poate fi necesară o scurtă întrerupere a compresiunilor, dar aceasta nu trebuie să depăşească 10 secunde). În mod alternativ, pentru evitarea întreruperii compresiunilor toracice, tentativa de intubaţie orotraheală poate fi amânată până la revenirea circulaţiei spontane. Dacă nu există posibilitatea intubaţiei orotraheale se pot utiliza alte metode, respectiv inserţia unui dispozitiv supraglotic (masca laringiană, combitubul cu dublu lumen - traheal şi esofagian sau I-gelul). Aceste dispozitive, a căror utilizare este accesibilă oricărui medic instruit, oferă posibilitatea ventilaţiei mecanice cu 0_2 100%, dar în lipsa lor se poate utiliza şi ventilaţia noninvazivă doar cu mască şi balon cu rezervor, care permite, dacă este corect utilizată, administrarea de 0_2 peste 90% (însă cu riscul hiperinflaţiei stomacului). După securizarea căii aeriene prin una din aceste metode, compre-

siunile toracice se vor efectua fără întrerupere, cu o frecvenţă de 100-120/min, iar ventilaţiile vor avea o frecvenţă de 10/min (nu este indicată hiperventilaţia). În cazul utilizării dispozitivelor supraglotice, dacă există o scurgere de aer şi aceasta determină o ventilaţie inadecvată, compresiunile toracice vor fi întrerupte pentru a face posibilă ventilaţia folosind raportul compresiuni/ventilaţii de 30:24. Se va confirma corectitudinea plasării sondei de intubaţie orotraheale în calea aeriană prin una din următoarele metode: vizualizarea directă a trecerii sondei printre corzile vocale; ventilaţia mecanică şi utilizarea detectorului de CO2 de la sfârşitul expirului care, ataşat la sonda de intubaţie, îşi va modifica culoarea în prezenţa CO2 expirat din calea aeriană; auscultarea murmurului vezicular în 5 puncte (toracic bilateral anterior şi în axilă, precum şi în epigastru, unde nu trebuie să se asculte intrarea aerului); utilizarea detectorului esofagian de CO2. Manevrele de securizare a căii aeriene şi asigurarea ventilaţiei cu 02 pentru menţinerea unei SaO2 de 94-98% sunt obligatorii în toate situaţiile de SC (FV şi nonFV), asigurarea mecanicii respiratorii şi a oxigenării ţesuturilor fiind la fel de importantă ca restabilirea activităţii cardiace.

Accesul venos şi administrarea medicaţiei. În cursul RCP este necesară stabilirea accesului venos în scopul administrării de fluide şi a medicaţiei necesare. În mod obişnuit, se indică abordul unei vene periferice (care este o metodă sigură, rapidă şi uşoară). Medicamentele administrate pe o venă periferică vor fi urmate de un bolus de 20 ml de fluid, de obicei ser fiziologic, dintr-o perfuzie montată în timpul resuscitării, fluid care are rolul de a facilita distribuţia medicaţiei la nivelul circulaţiei centrale. În unele situaţii, este indicat abordul venos central, fie pentru că medicaţia administrată este iritantă pentru o venă periferică, fie pentru că abordul periferic nu a putut fi realizat. Deşi vârfurile concentraţiei medicamentelor sunt mai mari şi timpii de circulaţie mai mici atunci când medicamentele sunt injectate printr-un cateter venos central (venă jugulară internă, subclavie sau femurală) comparativ cu vena periferică, montarea unui cateter venos central impune deseori întreruperea RCP şi poate fi însoţită de complicaţii. Dacă nu este posibil accesul venos periferic în cursul resuscitării, se poate încerca abordul intraosos pentru administrarea de fluide şi medicamente[4]. Metoda este indicată mai ales la copilul aflat în SC, dar există studii care demonstrează utilitatea acestei căi şi la pacientul adult. Injectarea intraosoasă a medicamentelor atinge concentraţii plasmatice adecvate într-un timp comparabil cu injectarea intravenoasă. Există o serie de dispozitive intraosoase disponibile, în functie de locul de inserţie (tibia proximală sau distală, humerus sau stern) care au crescut uşurinţa utilizării acestei tehnici4.

Adrenalina se administrează intravenos direct în doză de 1 mg la fiecare 3-5 minute, după cel de-al treilea şoc electric în cazul FV/TV fără puls, fără a se întrerupe manevrele de resuscitare. Rolul adrenalinei în resuscitare este legat în primul rând de efectul asupra receptorilor alfa care determină vasoconstricţie şi creşterea presiunii de perfuzie la nivel cerebral şi miocardic, dar şi asupra receptorilor beta de la nivelul miocardului, crescând forţa de contracţie a cordului. Folosirea undei de capnografie permite detectarea reîntoarcerii la circulaţia spontană (ROSC), fără întreruperea compresiunilor toracice şi poate fi folosită ca o metodă de evitare a administrării adrenalinei după ce s-a obţinut ROSC4, continuându-se doar cu RCP. Doza următoare de adrenalină se administrează dacă se confirmă prezenţa SC.

Medicaţia antiaritmică. Niciun antiaritmic nu a dovedit clar îmbunătăţirea ratei de supravieţuire în prezenţa FV/TV fără puls. Totuşi, *amiodarona,* cu indicaţie de clasă IIb, s-a arătat a fi benefică în tratamentul FV/TV fără puls [17, 18]. Ea se administrează după al treilea şoc în cazul FV/TV fără puls. Doza de amiodaronă este de 300 mg i.v. direct în bolus,

diluată în 20 ml soluţie de glucoză 5%. Primul bolus poate fi urmat de un al doilea de 150 mg amiodaronă (după al cincilea şoc electric administrat) şi apoi de o perfuzie cu 900 mg în 24 h. Administrarea amiodaronei nu trebuie să întârzie efectuarea defibrilării la fiecare 2 minute, deoarece, cum s-a menţionat, acesta este, de fapt, tratamentul etiopatogenic al FV/TV fără puls. Un alt antiaritmic care poate fi utilizat este *xilina* (indicaţie de clasă nedeterminată datorită efectelor sale adverse), care se administrează în bolus de 1 mg/kgc, se poate repeta după 3-5 minute, urmat apoi de o perfuzie cu 1-2 mg/ruin până la doza maximă cumulată în 24 h de 3 mg/kgc. Xiiina nu se va administra niciodată împreună sau după amiodaronă, indicaţia fiind de administrare a unui singur antiaritmic (se va prefera administrarea amiodaronei, dacă aceasta este disponibilă iar ritmul de bază nu este bradicardic) I9. Administrarea *sulfatului de magneziu* nu este recomandată de rutină în SC, în afara suspiciunii de „torsadă a vârfurilor". Doza care se administrează este 8 mmol i.v., adică 4 ml din soluţia de 50 % sau 2 g i.v.

Agenţii alcalinizanţi, respectiv *bicarbonatul de sodiu* este indicat a se administra dacă SC are drept cauză acidoza metabolică gravă (pH <7, I), hiperpotasemia sau intoxicaţia cu antidepresive triciclice. Doza de bicarbonat este de 50 mmol din soluţia de 8,4 %6. Un efect secundar al administrării de bicarbonat este generarea de CO2, care poate agrava acidoza intracelulară, de aceea se recomandă creşterea parametrilor de ventilaţie pentru îmbunătăţirea oxigenării şi eliminarea CO2 în exces. Nu este recomandată administrarea de rutină a bicarbonatului de sodiu în cursul RCP şi nici în ROSC. Extravazarea subcutană a bicarbonatului de sodiu determină apariţia unor leziuni tisulare severe. Soluţia de bicarbonat de sodiu este incompatibilă cu sărurile de calciu deoarece determină precipitarea carbonatului de calciu.

Ciclul manevrelor de resuscitare se reia şi se repetă atât timp cât pacientul rămâne în FV/TV fără puls. Durata resuscitării în cazul FV/TV fără puls poate fi prelungită în funcţie de situaţia clinică şi se poate obţine succesul resuscitării chiar după mai mult de 30 de minute de resuscitare. FV/TV persistentă poate constitui indicaţie de intervenţie coronariană percutană sau de tromboliză; în aceste cazuri, poate fi folosit un *dispozitiv mecanic* pentru RCP cu scopul de a menţine un nivel adecvat al calităţii RCP pentru o perioadă cât mai lungă[6]. *RCP extracorporeală* (eRCP) trebuie considerată ca o terapie de salvare pentru acei pacienţi Ia care manevrele ALS nu au avut succes şi/sau este necesar să fie susţinute intervenţiile specifice (ex. angiografia coronariană, intervenţia coronariană percutanată, trombectomia pulmonară pentru embolia pulmonară masivă etc). Tehnicile extracorporeale *(Extra Corporeal Membrane Oxygenation,* ECMO) implică utilizarea unui acces vascular şi a unui circuit cu o pompă şi un oxigenator care poate aproviziona circulaţia cu sânge oxigenat, restabilind astfel perfuzia tisulară şi având potenţialul de a câştiga timp pentru restabilirea unei circulaţii spontane adecvate şi pentru tratamentul cauzelor reversibiJe[20].

Monitorizarea în timpul ALS/SVA poate ajuta la ghidarea/corectarea intervenţiilor[6]:

- Semnele clinice, cum ar fi efortul de respiraţie, mişcările şi deschiderea ochilor, pot apărea în timpul RCP. Acestea pot indica ROSC şi presupun verificarea prezenţei pulsului şi identificarea ritmului.

- Monitorizarea ECG prin padele autoadezive, padele manuale sau electrozi ECG, este o componentă standard în ALS/SVA. Artefactele de mişcare pot împiedica evaluarea corectă a ritmului cardiac în timpul compresiunilor toracice.

- Analiza probelor de sânge recoltate în timpul RCP ajută la identificarea cauzelor potenţial reversibile. Valorile gazelor sanguine sunt greu de interpretat în cursul RCP.

- Evaluarea ecografică poate identifica cauzele potenţial reversibile de SCR şi situaţiile generatoare de debit cardiac scăzut.

- Unda de capnografie: în cursul RCP, valorile presiunii parţiale a dioxidului de carbon la sfârşitul expirului (valorile *end tidal* CO_2), monitorizate continuu prin unda de capnografie, sunt scăzute, reflectând debitul cardiac scăzut generat de compresiunile toracice. Avantajele utilizării capnografiei în cursul RCP sunt următoarele: asigură plasarea corectă a sondei de intubare în trahee, monitorizează frecvenţa ventilatorie în timpul RCP şi evită hiperventilaţia, monitorizează calitatea compresiunilor toracice în timpul RCP (valorile *end tidal* CO_2 sunt corelate cu adâncimea compresiunilor şi cu rata ventilatorie, o adâncime mai mare a compresiunilor crescând valoarea acestuia), identifică ROSC în timpul RCP (creşterea *end tidal* CO_2 în cursul RCP poate indica ROSC şi previne administrarea unei doze de adrenalină care nu este necesară sau chiar potenţial nocivă unui pacient cu ROSC), valori scăzute ale *end-tidal* CO_2 pot indica un prognostic rezervat, fără şansa ROSC. Imposibilitatea de a atinge o valoare a *end-tidal* CO_2 peste 1O mmHg după 20 minute de RCP este asociată în studiile observaţionale unui rezultat slab al RCP, dar recomandările precizează că nicio valoare specifică a *end-tidal* CO_2 la un anumit moment al RCP nu trebuie să fie folosită per se pentru a justifica întreruperea eforturilor de resuscitare[21].

CAUZELE POTENŢIAL REVERSIBILE DE STOP CARDIO-PULMONAR (SCP)

Hipovolemia este o cauză potenţial reversibilă a SC, care rezultă din reducerea absolută a volumului intravascular (ex. hemoragia, cauza principală de deces în stopul cardiac traumatic). Poate apărea o hipovolemie relativă la pacienţii cu vasodilataţie severă (ex. anafilaxie, sepsis).6 În cazul unui pacient în SCP, orientarea spre această etiologie este dată de istoric, de aspectul colabat al venelor gâtului şi de traseul de monitorizare care indică tahicardie. Dacă se poate efectua o ecocardiografie fără întreruperea compresiilor toracice, aceasta poate fi considerată un instrument diagnostic adiţional în SC prin hipovolemie[15]. Tratamentul în urgenţă impune administrarea rapidă intravasculară de fluide (cristaloide, coloide, sânge) şi corectarea cât mai rapidă a etiologiei hipovolemiei. În etapele iniţiale ale resuscitării poate fi folosită orice soluţie cristaloidă imediat disponibilă. În acelaşi timp, se iniţiază demersurile pentru o intervenţie imediată pentru a controla hemoragia (ex. chirurgie, endoscopie, tehnici endovasculare) sau pentru tratarea altor cauze primare (ex. şoc anafilactic)6. *Adrenalina* este cel mai important medicament pentru tratamentul anafilaxiei, fiind cel mai eficient când este administrat la începutul reacţiei alergice, efectele adverse fiind extrem de rare la dozele i.m. corect administrate. Adrenalina se repetă dacă nu există nicio îmbunătăţire a stării pacientului în decurs de 5 min, administrarea i.v. trebuind utilizată doar de către cei experimentaţi în utilizarea şi titrarea medicaţiei vasopresoare în practica zilnică6.

Hipoxia apare în aproape toate situaţiile de SCP, sugestive pentru această unică etiologie a AEP fiind cianoza pacientului, încă din primele momente ale instalării stopului, istoricul de obstrucţie a căilor aeriene şi frecvenţa cardiacă relativ scăzută, constatată pe monitor. Se tratează prin managementul adecvat al căilor aeriene şi ventilaţia cu oxigen I00%. Este extrem de importantă dezobstrucţia căii aeriene, precum şi verificarea corectitudinii intubaţiei orotraheale.

Hiper/hipopotasemia, hipocalcemia, acidoza metabolică sau alte tulburări metabolice trebuie identificate şi tratate înainte ca să se instaleze SC.

Hiperpotasemia (Hiperkaliemia) corespunde unei concentraţii de potasiu seric (K^+) mai mari de 5.5 mmol/L. Principalele cauze de hiperpotasemie sunt: insuficienţa renală, diverse medicamente (ex. inhibitorii enzimei de

conversie a angiotensinei, antagoniştii receptorilor angiotensinei II, diureticele economizatoare de potasiu, antiinflamatoarele nesteroidiene, beta-blocantele etc), distrucţiile tisulare (rabdomioliza, liza tumorală, hemoliza), acidoza metabolică (insuficienţa renală, cetoacidoza diabetică), afecţiuni endocrine (boala Addison), dieta inadecvată (poate fi singura cauză la pacienţii cu boală cronică de rinichi avansată). Atenţie la pseudohiperpotasemie, când se întâlnesc nivele crescute ale K^+ seric (sânge coagulat), cu valori normale ale potasemiei în plasmă (sânge necoagulat), cea mai comună cauză a pseudohiperpotasemiei fiind timpul prelungit de transport al probelor la laborator sau condiţii deficitare de stocare a probelor. Frecvenţa raportată a modificărilor ECG în hiperpotasemie este variabilă. Uneori, ECG-ul poate fi normal sau poate prezenta modificări atipice, incluzând supradenivelare de segment ST, dar modificările ECG asociate cu hiperpotasemia sunt, de obicei, progresive şi constau din: bloc atrio-ventricular de gradul I, unde P aplatizate sau absente, unde T înalte, ascuţite („în cort"); undele T sunt mai largi decât unda R în mai mult de o derivaţie, subdenivelarea segmentului ST, undele S şi T unite, complexele QRS largi (peste 0.12 s), tahicardie ventriculară, bradicardie.

Tratamentul hiperpotasemiei are cinci obiective: protecţia cardiacă, introducerea K^+ în celule, eliminarea K^+ din organism, monitorizarea nivelelor K^+ seric şi a glicemiei, prevenirea recurenţelor. Riscurile asociate cu tratamentul hiperpotasemiei constau din: hipoglicemia consecutivă administrării de insulină-glucoză (de obicei, până la 1-3 ore de la debutul tratamentului, dar poate apărea şi în intervalul de 6 ore de la administrarea soluţiei perfuzabile), necroza tisulară secundară extravazării de săruri de calciu administrate intravenos, necroza intestinală sau obstrucţia datorită folosirii răşinilor schimbătoare de potasiu (se va evita utilizarea prelungită a răşinilor şi se vor administra laxative), hiperpotasemia de rebound (se va continua monitorizarea potasiului seric încă 24 de ore după episod). Tratamentul pacientului care nu se află în SC constă din evaluarea acestuia şi corectarea oricărei anomalii identificate, abord venos, verificarea nivelului potasiului seric şi monitorizarea cu înregistrarea ECG:

- o creştere uşoară (5.5-5.9 mmol/L) presupune identificarea cauzei hiperpotasemiei şi corectarea acesteia, evitându-se o altă eventuală creştere a potasemiei (ex. datorată medicamentelor, dietei etc). Se elimină K^+ din organism prin răşini schimbătoare de potasiu (15-30 g) sau sodiu polistiren sulfonat (Kayexalate, 15-30 g), administrate oral sau intrarectal. Debut în 1-3 h, efect maxim în 6 h.

- o creştere moderată (6.0-6.4 mmol/L) necesită introducerea K^+ în celule cu soluţie de glucoză tamponată cu insulină (10 unităţi de insulină rapidă şi 25 g glucoză iv, administrat în 15-30 minute, cu monitorizarea glicemiei) (debut în 15-30 min, efect maxim în 30-60 min) şi eliminarea K^+, luându-se în considerare dializa (debut imediat, sunt îndepărtaţi 25-30 mmol K^+/oră).

- o creştere severă (peste 6.5 mmol/L) fără modificări ECG impune implicarea unui specialist, se administrează glucoză/insulină după schema de mai sus, se administrează prin nebulizare salbutamol 10-20 mg (debut în 15-30 min), se va lua în considerare dializa pentru a elimina potasiul din organism. Unii recomandă introducerea K^+ în celule cu ajutorul bicarbonatului de sodiu 50 mmol i.v. în 5 min dacă este prezentă acidoza metabolică (tratament mai puţin eficient, de asociat soluţia glucoză/insulină şi salbutamol), debutul acţiunii în 15-30 minute.

- o creştere severă (peste 6.5 mmol/L) cu modificări ECG impune implicarea unui specialist, protecţia cordului cu clorură de calciu (10 ml soluţie 10% administrată în 2-5 minute, cu debutul acţiunii în 1-3 minute) ca să antagonizeze efectul toxic al hiperpotasemiei la nivelul membranelor celulelor miocardice. Aceasta va reduce riscul aritmiilor maligne (VF, TV), însă nu va scădea nivelul seric de pota-

siu. Este necesară utilizarea agenţilor care introduc potasiul în celule (soluţie glucoză/insulină, salbutamol). Trebuie eliminat şi potasiul din organism (se va considera dializa de la început sau dacă pacientul se dovedeşte a fi refractar la tratamentul medicamentos).

- tratamentul de urgenţă al hiperpotasemiei în cazul pacientului aflat în SCP constă din confirmarea hiperpotasemiei, protecţia cordului (I O ml clorură de calciu 10% iv în bolus rapid), introducerea potasiului în celule (glucoză tamponată cu insulină, 1O unităţi de insulină cu durată scurtă de acţiune şi 25 grame de glucoză, în bolus iv), bicarbonat de sodiu 50 mmol iv în bolus, dacă există acidoză severă sau insuficienţă renală. Pentru eliminarea potasiului se ia în consideraţie dializa pentru SCP cu hiperpotasemie rezistentă la tratament. Principalele indicaţii pentru dializă la pacientul cu hiperpotasemie sunt: hiperpotasemia ameninţătoare vital cu sau fără modificări ECG sau aritmii, hiperpotasemia rezistentă la tratamentul medical, boala renală cronică în stadiul final, insuficienţa renală acută (oligurie sub 400 ml/zi) sau distrucţia tisulară marcată (rabdomioliză etc)I [6] _

Hipopotasemia (scăderea nivelului seric de potasiu sub 3.5 mmol/L) este un dezechilibru electrolitic comun în practica clinică curentă, fiind descoperită până la 20% dintre pacienţii spitalizaţi. Hipopotasemia creşte incidenţa aritmiilor şi a morţii subite, riscul fiind crescut la pacienţii cu patologie cardiacă preexistentă şi la cei trataţi cu digitală. Hipopotasemia severă apare atunci când concentraţia serică a potasiului scade sub 2.5 mmol/L şi poate fi asociată cu simptome. Principalele cauze de hipopotasemie includ: piederile gastrointestinale (de exemplu, diareea), medicamente (diuretice, laxative, steroizi), pierderi renale (afecţiuni tubulare renale, diabet insipid, dializă), afecţiuni endocrine (de exemplu, sindromul Cushing, hiperaldosteronism), alcaloza metabolică, hipomagneziemia, aport redus prin dietă. De reţinut că strategiile terapeutice pentru hiperpotasemie pot genera hipopotasemie! Pe măsură ce concentraţia de potasiu seric scade, sunt afectaţi în special nervii şi muşchii, producând fatigabilitate, senzaţie de slăbiciune, crampe ale membrelor inferioare, constipaţie. La cazurile severe (potasiu seric sub 2.5 mmol/L) pot apărea rabdomioliză, paralizie ascendentă şi dificultăţi respiratorii. Modificările ECG întâlnite sunt: apariţia undelor U mari, undele T aplatizate, modificări ale segmentului ST, aritmii (în special dacă pacientul este tratat cu digitală), stop cardiac (AEP, FV, TV, asistolă).

În cadrul tratamentului standard, este preferat aportul progresiv al potasiului, dar într-o urgenţă potasiul trebuie administrat intravenos. Doza maximă de potasiu recomandată este de 20 mmol/oră, dar o infuzie mai rapidă (ex. 2 mmol/minut în 1O minute, urmată de 1O mmol în 5-1 O minute) este indicată dacă apar aritmii cu degradare hemodinamică şi cu iminenţă de oprire cardiacă. Monitorizarea ECG continuă este esenţială în timpul perfuziei şi doza de potasiu trebuie titrată după ce se iau mai multe probe de sânge pentru verificarea potasemiei serice. Numeroşi pacienţi care au deficit de potasiu prezintă şi un deficit de magneziu. Magneziul este important pentru aportul de potasiu şi pentru menţinerea valorilor normale de potasiu intracelulular, în mod particular la nivelul miocardului. Repleţia depozitelor de magneziu va facilita corectarea mai rapidă a hipopotasemiei şi este recomandată în cazurile severe de hipopotasemie [16].

Hipotermia (<35° C) este diagnosticată prin măsurarea temperaturii centrale (esofagiene, rectale sau vezicale) la pacienţii expuşi la frig sau în cazul accidentelor prin imersie în apă rece, la care uneori se asociază prezenţa undei J (Osborne) pe ECG. Tratamentul de urgenţă vizează încălzirea pacientului prin metode interne şi externe până la aducerea temperaturii centrale la o valoare de peste 35° C. Ca principiu general, nu se vor opri manevrele de resuscitare înainte de reuşita încălzirii, indiferent de timpul în care se va realiza aceasta, ţinând cont că standardul presupune încălzirea cu 1-1.5° C pe oră. Riscul hipoter-

miei este crescut de ingestia de alcool şi droguri, epuizare fizică, boală şi mizerie socială, mai ales dacă este însoţită de un nivel redus al stării de conştienţă. Pentru a măsura temperatura centrală a corpului şi pentru a confirma diagnosticul, se va utiliza un termometru care poate citi temperaturi scăzute (determinări în treimea distală a esofagului, la nivelul timpanului, la nivelul vezicii urinare şi a rectului). Răcirea corpului uman scade consumul de oxigen cu aproximativ 6% pentru fiecare grad Celsius în minus. La 28° C, consumul de oxigen este redus la aproximativ 50%, iar la 20° C, la aproape 75%. La 18° C, creierul poate tolera SC pentru o perioadă de 10 ori mai lungă, comparativ cu cea tolerată la 37° C. Concluzia este că hipotermia exercită un efect protector asupra creierului şi asupra inimii, o recuperare neurologică fiind posibilă după SC prelungit, dacă hipotermia apare înaintea asfixiei. Diagnosticul de moarte la pacientul hipotermie trebuie foarte bine documentat, deoarece hipotermia însăşi produce un puls de mică amplitudine, neregulat, filiform şi o tensiune arterială care nu poate fi măsurată. La pacientul cu hipotermie severă, semnele vitale sunt minimale şi pot fi uşor trecute cu vederea, de aceea, se vor căuta semnele vitale cel puţin un minut şi se va utiliza monitorul ECG pentru a detecta orice activitate electrică cardiacă, RCP intermitentă fiind benefică (la pacienţii cu temperatura centrală a corpului mai mică de 20° C: 5 minute de CPR, alternând cu 10 minute de pauză). La toţi pacienţii hipotermiei se aplică tradiţionalul principiu „nu este mort până ce nu este cald şi mort", în condiţii de prespital RCP fiind întreruptă doar dacă SC este clar atribuit unor leziuni ireversibil letale, asfixiei prelungite sau dacă toracele victimei este necompresibil, rigid. Modificările RCP în caz de hipotermie presupun a nu se întârzia intubaţia orotraheală când aceasta este indicată şi a se verifica până la un minut semnele vitale. Hipotermia poate determina rigiditate a peretelui toracic, făcând ca ventilaţia mecanică a pacientului şi compresiile toracice să fie dificile, ceea ce presupune utilizarea, la nevoie, a dispozitivelor mecanice pentru compresiile toracice. Odată ce resuscitarea este în curs de desfăşurare, se utilizează un termometru pentru temperaturi joase pentru a confirma diagnosticul. Inima hipotermică poate să nu răs-pundă la medicamentele cardioactive. De exemplu, în SC cu hipotermie severă, eficienţa amiodaronei este redusă, adrenalina poate fi eficientă pentru ameliorarea perfuziei coronariene, dar nu şi pentru supravieţuire, vasopresoarele pot creşte şansele unei defibrilări de succes, dar la o temperatură a corpului sub 30° C ritmul sinusal este instabil şi se degradează, de obicei, înapoi în FV. Cunoscut fiind faptul că defibrilarea şi adrenalina pot produce leziuni miocardice, este preferabil să se întrerupă administrarea adrenalinei, a celorlalte droguri ale resuscitării şi să se evite administrarea şocului electric până când pacientul este reîncălzit la o temperatură de peste 30° C. Odată ce temperatura de 30° C a fost atinsă, intervalele dintre administrarea medicaţiei ar trebui dublate comparativ cu pacientul normotermic (de exemplu, adrenalina va fi administrată la 6-10 minute). Pe măsură ce norrnoterrnia este atinsă, se utilizează protocoalele de RCP standard. Bradicardia este fiziologică în hipotermia severă. Cardiostimularea electrică nu este indicată decât dacă bradicardia asociată cu compromiterea hemodinamicii persistă după reîncălzire. Dacă FV este detectată, se va defibrila conform protocolului standard. Dacă FV persistă după administrarea a trei şocuri, se întârzie alte viitoare încercări până când temperatura corpului creşte peste 30° C. RCP şi reîncălzirea pot dura câteva ore pentru a facilita o defibrilare de succes. Reîncălzirea poate fi pasivă, activă externă sau activă internă. Pacientul care se opreşte din frisonat (hipotermie de grad înalt, pacienţii sedaţi şi anesteziaţi) se va răci mai repede. În hipotermia uşoară, reîncălzirea este indicată dacă pacienţii sunt încă capabili să frisoneze. Reîncălzirea pasivă este obţinută cel mai bine prin acoperirea întregului corp cu pături călduroase, folie de aluminiu, în mediu cald şi uscat, aplicarea pachetelor care produc căldură chimic. În

spital, cu excepţia situaţiei în care pacientul intră în FV, reîncălzirea se va face folosind metode active externe (de exemplu, aer cald umidifiat), reducând la minim metodele invazive (de exemplu, administrarea de fluide calde intravenos). În situaţia unei temperaturi centrale a corpului sub 32° C şi la un nivel seric de potasiu sub 8 mmol/l se ia în considerare reîncălzirea prin circulaţie extracorporeală, mai recent prin oxigenare extracorporeală veno-arterială prin membrană (VA-ECMO). Pacientul va necesita volume mari de fluid în timpul reîncălzirii, deoarece vasodilataţia determină expansiunea spaţiului intravascular. Se evită hipertermia în timpul şi după reîncălzire [16].

Hipertermia (exogenă, cauzată de condiţiile de mediu sau secundară producţiei de căldură endogenă) apare atunci când organismul îşi pierde abilităţile de termoreglare şi temperatura depăşeşte normalitatea obţinută prin mecanisme homeostatice. *Hipertermia malignă* este o afecţiune rară a homeostaziei musculoscheletale calcice, caracterizată prin contracţii musculare şi prin criză hipermetabolică ameninţătoare vital, consecutiv expunerii indivizilor predispuşi genetic la anestezicele halogenate şi la substanţele paralizante musculare depolarizante. *Atacul de hipertermie (Heat stroke,* HS) este definit ca hipertermia acompaniată de o reacţie inflamatorie sistemică la o temperatură centrală 40 ° C, însoţită de o schimbare a statusului mental şi diferite niveluri de disfuncţie de organe. Mortalitatea în atacul de hipertermie este între 1O şi 50%. Persoanele în vârstă au risc crescut de afectare din cauza căldurii datorită bolilor subiacente, utilizării medicamentelor, scăderii mecanismelor de termoreglare şi limitării suportului social. Există mai mulţi factori de risc: dificultatea de aclimatizare, deshidratarea, obezitatea, consumul de alcool, bolile cardiovasculare, afecţiunile pielii (psoriazis, eczemă, sclerodermie, arsuri, fibroză chistică), hipertiroidism, feocromocitom şi administrarea de medicamente/droguri (anticolinerglce, diamorfină, cocaină, amfetamină, fenotiazine, simpatomimetice, blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante). HS se aseamănă cu şocul septic şi poate fi generat prin mecanisme asemănătoare. Caracteristicile clinice includ: temperatura centrală 40 ° C; piele uscată, fierbinte (transpiraţia este prezentă la aproximativ 50% din cazurile de epuizare datorate căldurii); semne şi simptome precoce (ex. fatigabilitate extremă, cefalee, lipotimie, eritem facial, vărsături şi diaree); disfuncţie cardiovasculară, incluzând aritmii şi hipotensiune; disfuncţie respiratorie, incluzând sindromul de detresă respiratorie acută **(ARDS);** alterarea sistemului nervos central, incluzând convulsii şi comă; insuficienţă hepatică şi renală; coagulopatie; rabdomioliză. Trebuie luate în considerare şi alte stări clinice care prezintă temperatură centrală crescută, cum ar fi toxicitatea sau sevrajul medicamentos, sindromul serotoninergic, sindromul neuroleptic malign, sepsisul, infecţiile sistemului nervos central, tulburările endocrine (de exemplu, feocromocitomul). De bază este terapia suportivă şi răcirea rapidă a pacientului. Începerea răcirii trebuie făcută din prespital, dacă este posibil. Scopul este reducerea rapidă a temperaturii centrale la aproximativ 39° C. Pacienţii cu HS sever necesită supraveghere în condiţii de terapie intensivă. Pot fi necesare volume mari de fluide şi corecţia dezechilibrelor electrolitice. Tehnicile simple de răcire includ ingestia de fluide reci, ventilarea pacientului complet dezbrăcat şi stropirea cu apă călduţă. Pachetele cu gheaţă pe ariile unde există vase mari de sânge superficial (axile, inghinal, gât) ar putea fi de ajutor. Metodele de răcire de suprafaţă pot produce frisoane. La pacienţii cooperanţi şi stabili, imersia în apă rece poate fi eficientă; însă aceasta poate cauza vasoconstricţie periferică, cu fenomen de şunt al sângelui din periferie şi reducerea disipării de căldură. Imersia nu este posibilă la pacienţii mai grav afectaţi. Tehnici suplimentare de răcire a pacienţilor cu hipertermie sunt asemănătoare cu cele utilizate în hipotermia controlată (terapeutică) după SC.

Fluidele intravenoase reci vor diminua temperatura corpului. Lavajul gastric, peritoneal, pleural sau al vezicii urinare vor scădea temperatura centrală. Tehnicile intravenoase de răcire includ utilizarea fluidelor reci i.v., catetere de răcire intravasculară şi circuite extracorporeale, cum ar fi hemofiltrarea continuă veno-venoasă sau by-pas-ul cardiopulmonar. Nu există terapii specifice medicamentoase care să scadă temperatura centrală în HS. Nu există o evidenţiere clară a faptului că antipireticele (cum ar fi antiinflamatoarele nesteroidiene, paracetamolul) sunt eficiente. Diazepamul poate fi utilizat pentru tratarea convulsiilor şi facilitarea răcirii. Dantrolenul este fără beneficiu demonstrat16.

În hipertermia malignă, se întrerup imediat agenţii declanşatori, se administrează oxigen, se corectează acidoza şi dezechilibrele electrolitice, se începe răcirea activă şi se administrează dantrolen. Alte droguri, cum ar fi 3,4-metilendioximetamfetamina (MDMA, „ecstasy") şi amfetaminele, pot produce o stare similară cu hipertermia malignă şi folosirea dantrolenului poate fi benefică. Studiile pe animale sugerează că prognosticul este mai nefavorabil comparativ cu stopul cardiac normotermic. Riscul de evoluţie neurologică nefavorabilă creşte cu 2.26 % pentru fiecare grad de temperatură a corpului peste 37° C16.

Pneumotoraxul în tensiune apare într-o varietate de situaţii clinice, inclusiv în traumă, astm şi alte boli respiratorii, dar poate fi, de asemenea, iatrogen (de exemplu, tentativa de cateterizare a unei vene centrale). Este mai frecvent şi, adesea, mai sever la pacienţii ventilaţi cu presiune pozitivă. Incidenţa pneumotoraxului în tensiune este de aproximativ 5% la pacienţii cu traumatisme majore trataţi în condiţii de prespital (13% dintre ei vor dezvolta SC post traumatic). Diagnosticul de pneumotorax în tensiune la un pacient cu SC sau instabilitate hemodinamică trebuie să se bazeze pe examenul clinic. Simptomele includ instabilitate hemodinamică (hipotensiune arterială sau SC), coroborat cu semne sugestive de pneumotorax (antecedente de detresă respiratorie, hipoxie, hemitorace bombat şi imobil, absenţa murmurului vezicular unilateral la auscultaţie, hipersonoritate la percuţie, emfizem subcutanat) şi de modificări mediastinale decelabile la nivelul regiunii cervicale (deviaţie traheală şi vene jugulare turgescente). În timpul RCP, prezentarea nu este întotdeauna clasică, dar atunci când se suspectează în timpul SCP sau există hipotensiune arterială severă, decompresia toracelui ar trebui să fie efectuată imediat, înainte de confirmarea radiologică. Tratamentul constă din decompresia toracelui cu un ac gros de puncţie introdus în spaţiul II intercostal pe linia medioclaviculară, metodă rapidă, dar care are o valoare limitată (o proporţie semnificativă de pacienţi au o grosime mare a peretelui toracelui). Decompresia cu ac trebuie să fie ur-mată de efectuarea toracostomiei de urgenţă cu inserţia unui tub de dren toracic în spaţiul IV-V pe linia medioaxilară. Toracostomia simplă este uşor de realizat şi este utilizată în mod curent de multe servicii prespitaliceşti. Inserţia drenului toracic este realizată ulterior fazei de resuscitare, deoarece necesită echipamente suplimentare, durează mai mult pentru a fi efectuată şi creează un sistem închis, care are potenţialul de a se re-tensiona16

Tamponada cardiacă este cauza principală a aproximativ 10% dintre SC post-traumatice şi se dezvoltă prin acumularea rapidă de lichid (sânge) în spaţiul pericardic. Şansele de supravieţuire sunt de aproximativ 4 ori mai mari în plăgile înjunghiate cardiace decât în cazul plăgilor prin împuşcare. Tamponada cardiacă este dificil de diagnosticat clinic în condiţiile pacientului aflat în stop cardiorespirator. Istoricul de traumatism toracic închis sau deschis ne orientează în această situaţie, traseul electrocardiografic indică un ritm tahicardie cu complexe QRS de amplitudine redusă, există o distensie a venelor jugulare, iar în timpul compresiilor toracice nu se poate detecta puls la artera carotidă, compresiunile toracice fiind ineficiente. Dacă nu este posibilă toracotomia

de urgenţă, se va lua în considerare pericardiocenteza ghidată sau nu ecografic, care este gestul terapeutic imediat ce permite extragerea rapidă a unei cantităţi de sânge din spaţiul pericardic [16].

Ingestia voluntară sau accidentală de substanţe toxice, droguri sau medicamente poate fi şi ea o cauză de AEP. Diagnosticul se bazează pe cunoaşterea istoricului pacientului (tendinţe autolitice sau tratament cu anumite medicamente), pe aspectul traseului ECG şi, uneori, pe explorări biochimice sau toxicologice efectuate rapid. Intervenţia se bazează pe administrarea antidotului atunci când el există (anticorpi antidigitalici, flumazenil, naloxon, atropină etc.) şi pe susţinerea funcţiilor vitale în celelalte cazuri. Există o serie de modificări în efectuarea RCP [16]:

- se evită respiraţia gură la gură în prezenţa unor substanţe chimice, cum ar fi cianura, hidrogenul sulfurat, factorii corozivi şi organofosfaţii;
- se tratează tahiaritmiile letale cu cardioversie în conformitate cu ghidurile pentru aritmiile peri-stop cardiac. Aceasta include, de asemenea, corectarea anomaliilor electrolitice şi acido-bazice;
- se încearcă identificarea cât mai rapidă a toxicului. Rudele, prietenii şi echipajele de ambulanţă pot oferi informaţii utile. Examinarea pacientului poate dezvălui indicii de diagnostic, cum ar fi mirosuri, urmele puncţiilor venoase şi semnele de coroziune a mucoasei bucale;
- se măsoară temperatura pacientului deoarece după supradozajul de droguri pot surveni atât hipo- cât şi hipertermia.

Echipa trebuie să fie pregătită să continue resuscitarea pentru o perioadă îndelungată de timp, în special la pacienţii tineri, pentru că toxicul poate fi metabolizat sau excretat în timpul manevrelor de resuscitare. Se solicită informaţii suplimentare centrelor regionale sau naţionale pentru droguri privind tratamentul pacientului intoxicat.

Tromboza coronariană şi embolia pulmonară. Sindromul coronarian acut reprezintă cauza cea mai frecventă a SCR în afara spitalului. Deşi diagnosticul corect al etiologiei poate fi dificil la un pacient aflat deja în SC, în cazul în care ritmul iniţial este FV, foarte probabil că la origine este o boală coronariană cu ocluzia unui vas coronarian mare. Elementele care ar putea sugera că infarctul miocardic acut este cauza AEP sunt: istoricul pacientului, ECG 12-derivaţii obţinută înaintea instalării stopului cardiorespirator şi dozarea rapidă a enzimelor miocardice (care sunt însă modificate de resuscitare). În aceste cazuri, se poate lua în considerare transportul cât mai rapid al pacientului cu RCP în curs de desfăşurare şi accesul imediat al acestuia la laboratorul de cateterism. Această strategie presupune ca în pre-spital să fie disponibilă o infrastructură adecvată, iar în spital echipe cu experienţă în asigurarea suportului hemodinamic mecanic şi în efectuarea intervenţiei coronariene percutanate primare[22]. O soluţie de luat în consideraţie în absenţa accesului la laboratorul de cateterism este efectuarea trombolizei rapide în paralel cu măsurile de RCP, care vor trebui continuate timp de cel puţin 60-90 de minute după tromboliză. Ulterior, pacientul resuscitat va fi direcţionat către un centru unde se va efectua coronarografia şi tratamentul intervenţional percutan[23].

Incidenţa raportată a SCP determinat de **embolismul pulmonar** este de 2-9% din totalul OC pre-spital şi 5-6% din toate SC intraspitaJ6. Diagnosticul de tromboembolism pulmonar este sugerat de istoricul pacientului, de examenul clinic în cursul resuscitării (turgescenţa jugularelor), iar tratamentul include tromboliza pe cale generală sau (rar) embolectomia chirurgicală. Diagnosticul de embolie pulmonară acută în timpul SCP este dificil, dar antecedentele personale ale pacientului şi evaluarea sa fizică, capnografia şi ecocardiografia (dacă sunt disponibile) pot ajuta. Simptomele comune care preced stopul cardiac sunt debutul brusc al dispneei, durere toracică, tuse, hemoptizie, sincopă şi semne de tromboză venoasă profundă - TVP (edem unilateral al

membrelor inferioare). Obţinerea informaţiilor despre antecedentele medicale ale pacientului (antecedente de embolie pulmonară sau TVP, intervenţie chirurgicală sau imobilizare în ultimele patru săptămâni, neoplazie etc), factorii predispozanţi (de exemplu, zborurile pe distanţe lungi), medicamentele administrate anterior (utilizarea contraceptivelor orale sau terapie de substituţie hormonală) pot sprijini diagnosticul de embolie pulmonară, deşi niciunul dintre acestea nu este specific. Pe ECG pot fi prezente modificări care indică suprasolicitarea ventriculului drept: inversarea undelor T în derivaţiile V_1-V_4; aspect QR în V_1; aspect $S_IQ_3T_3$ (undă S proeminentă în derivaţia D_1, undă Q şi undă T inversată în Dm); bloc incomplet sau complet de ramură dreaptă. Ecocardiografia de urgenţă efectuată de către un examinator experimentat este un instrument diagnostic suplimentar pentru identificarea emboliei pulmonare în cazul în care examinarea poate fi efectuată fără întreruperea compresiilor sternale, de exemplu în timpul verificării ritmului cardiac. Semne de supraîncărcare sau disfuncţie ventriculară dreaptă pot fi, de asemenea, cauzate de alte boli cardiace sau pulmonare. Trebuie luată în considerare administrarea terapiei fibrinolitice atunci când embolia pulmonară acută este cauza cunoscută sau suspectată a stopului cardiac. RCP în curs de desfăşurare nu este o contraindicaţie a fibrinolizei. În pofida riscului crescut de sângerare severă, fibrinoliza poate fi un tratament eficient, care trebuie iniţiat fără întârziere. După ce este administrat un medica-ment fibrinolitic, se continuă RCP timp de încă cel puţin 60-90 de minute înainte de a se lua decizia de încetare a manevrelor de resuscitare[24].

SINDROMUL POST-RESUSCITARE

Una dintre marile provocări, la care nu s-a găsit încă o abordare adecvată, o constituie apariţia sindromului post-resuscitare, reprezentând totalitatea leziunilor complexe secundare restabilirii circulaţiei spontane în organele vitale, ca o consecinţă a ischemiei prelungite urmată de reperfuzia consecutivă.

Factorii care contribuie la constituirea sindromului postresuscitare sunt multipli: perfuzie insuficientă; leziuni de reperfuzie; leziuni citotoxice cerebrale - „intoxicaţie" cu metaboliţi ischemici; tulburări de coagulare. Sindromul post-resuscitare cuprinde apariţia leziunilor cerebrale, a disfuncţiei miocardice, a răspunsului sistemic de ischemie/reperfuzie şi a persistenţei patologiei precipitante. Gravitatea acestui sindrom variază în funcţie de durata şi etiologia SC. Este posibil să nu apară deloc în cazul în care stopul cardiac este de scurtă durată[6]. Insuficienţa cardiovasculară determină cele mai multe decese în primele trei zile, în timp ce leziunile cerebrale determină cea mai mare parte a deceselor ulterioare. O disfuncţie miocardică semnificativă survine, în mod obişnuit, după SC şi, de obicei, începe să se recupereze în 2-3 zile, deşi recuperarea completă poate dura mult mai mult[6]. Ischemia/reperfuzia sistemică activează căile imune şi coagularea, contribuind la apariţia insuficienţei multiple de organ şi crescând riscul de apariţie a infecţiei, sindromul post-resuscitare având multe similarităţi cu sepsisul, inclusiv reducerea volumului intravascular, vasodilataţia, leziunile endoteliale şi anomaliile microcirculaţiei[25]. Soluţia pentru prevenirea apariţiei acestor leziuni constă dintr-o serie de intervenţii încă puţin validate. Menţinerea unei temperaturi ţintă rămâne un obiectiv important, acum existând argumente pentru o temperatură de 36° C în loc de 32-34° C, nivel recomandat anterior. Prevenirea apariţiei febrei rămâne în continuare un obiectiv foarte important[26].

ASPECTE ETICE ALE RESUSCITĂRII CARDIO-PULMONARE SI PROTECTIA RESUSCITATORULUI

Există patru principii etice care susţin orice decizie medicală, pe care le aminteşte şi

actualul ghid ERC: 1. respectul autonomiei pacientului; 2. intenţia de „a face bine", de a acţiona în beneficiul pacientului; 3. intenţia de „a nu face rău", de a nu acţiona în defavoarea pacientului; 4. spirit de justiţie (concept de echitate în repartizarea resurselor destinate îngrijirii pacienţilor)6. Respectarea demnităţii pacientului şi onestitatea faţă de acesta sunt aspecte frecvent implicate în consideraţiile etice privind relaţia medic-pacient. Pacienţii au dreptul să fie trataţi cu demnitate, iar informaţiile le vor fi oferite cu onestitate, fără omiterea vreunui aspect important, de îndată ce situţia cu caracter de urgenţă medicală permite. În cursul unei RCP survin două elemente care limitează aplicarea principiilor menţionate mai sus: caracterul de urgenţă al evenimentului; capacitatea redusă sau chiar inexistentă a pacienţilor de a lua decizii autonome rezonabile[27]. Resuscitarea se va încheia dacă se obţine un ritm hemodinamic eficient (puls prezent), stabil. În ceea ce priveşte decizia de a opri eforturile de resuscitare care nu au fost însoţite de succes, echipa de resuscitare va lua această hotărâre pe baza unei judecăţi clinice şi morale adaptată fiecărui caz în parte şi nu pe baza unui simplu interval de timp stabilit arbitrar[6]. Profesioniştii implicaţi în RCP ar trebui să ia în considerare întreruperea manevrelor de resuscitare atunci când: nu poate fi asigurată protecţia resuscitatorului; victima prezintă leziuni corporale mortale evidente sau decesul e ireversibil; devine disponibilă o decizie privind încheierea vieţii redactată în avans (abordare încă neo-perantă în România); există dovezi că a continua RCP ar fi împotriva valorilor şi preferinţelor pacienţilor sau este considerată inutilă; asistola durează mai mult de 20 de minute în pofida ALS/SVA în curs de desfăşurare şi în absenţa unei cauze reversibile. După întreruperea RCP, se poate lua în considerare transportarea victimei către un centru dedicat donării de organe, dacă aceasta sau aparţinătorii acesteia şi-au exprimat dorinţa în acest sens[28].

Protecţia resuscitatorului. În afara spitalului, cât şi în spital, resuscitatorul poate fi la rândul său expus unor variate pericole[29]:

- *resuscitarea în medii ostile.* Echipa care acţionează extra-spital este expusă la medii ostile (întuneric, condiţii nefavorabile de vreme, teren dificil etc.). Aceste condiţii impun o pregătire şi un echipament adecvate. Primul gest la contactul cu victima este scoaterea acesteia din mediul inadecvat (mediu cu monoxid de carbon, mijlocul şoselei, contact cu liniile de curent electric etc.), încât formula memotehnică SAFE îşi păstrează utilitatea. Sunt numeroase exemple în care „salvatorii" improvizaţi au fost victimele unor accidente similare celor la care au fost supuse victimele atunci când au intrat fără mască de gaze într-un mediu cu monoxid de carbon, când au încercat să resuscite în mijlocul unui trafic rutier intens fără a semnaliza evenimentul sau fără a scoate victima din perimetrul respectiv, când au venit în contact direct cu victima care atinsese o linie de curent electric de înaltă tensiune, când au tentat efectuarea unei defibrilări în mediul umed din jurul piscinelor etc., amplificând numărul final al victimelor.

- *implicaţii medico-legale* ale contactului cu familia victimei. Mediul extra-spital pune în contact resuscitatorul cu aparţinătorii victimei care solicită deseori efectuarea manevrelor de RCR chiar după ce pacientul a decedat, care vor imputa echipei sosirea tardivă, ajungând la iniţiative punitive manifestate prin reclamaţii (implicaţii medico-legale post-RCP) sau chiar la admonestarea fizică a echipei (de exemplu, în anumite comunităţi). În general, prezenţa familie.i victimei se asociază cu solicitarea unei resuscitări prelungite (în pofida pierderii evidente a „luptei") şi cu solicitarea imperioasă a efectuării resuscitării chiar atunci când aceasta este evident inutilă. Majoritatea disputelor medico-legale apărute în acest context sunt legate de comunicarea redusă dintre personalul medical şi familia pacientului, o ameliorare corespunzătoare a acestei relaţii putându-se dovedi benefică.

- *riscul infecţios.* Orice produs biologic cu care resuscitatorul vine în contact trebuie considerat ca potenţial nociv până la proba contrară. Infecţiile care pot fi contactate variază de la infecţii respiratorii acute până la infecţia cu HIV sau VHB, VHC (mai ales în cazul prezenţei de leziuni localizate la nivelul mucoasei orale sau perioral). Cu toată teama de contactare a SIDA, infectarea cu virusul hepatic B (VHB) sau C (VHC) rămâne cel mai mare risc infecţios la cei care efectuează RCP. Respiraţia gură-la-gură permite un schimb de salivă între victimă şi resuscitator, dar probabilitatea mai mare de transmitere a infecţiei apare în cazul leziunilor care sângerează. Securitatea resuscitatorului în cursul efectuării respiraţiei gură-la-gură impune folosirea unor dispozitive simple (tub oro-faringian în S, mască Elam, „batista resuscitatorului"). Aceste dispozitive interpuse pot limita însă eficienţa manevrei. Recomandările AHA (vezi http://www.americanheart.org) menţionează că nu există nicio dovadă că SIDA se poate transmite prin salivă, prin contactul cu un manechin utilizat în antrenamentul pentru RCP sau în cazul unei intervenţii de resuscitare la o victimă în oprire cardiacă, recomandând utilizarea unei măşti cu valve unidirecţionale în caz de RCP a victimelor care pot prezenta infecţia HIV30_

- *resuscitatorul se poate confrunta şi cu probleme psihice post-eveniment* (mai ales când oprirea cardiacă a survenit la tineri, copii, cunoscuţi etc.). Aceasta explică rata mare de divorţuri, refugiul în alcoolism şi consumul de anxiolitice întâlnit în cadrul echipelor de resuscitatori, situaţie similară altor profesii confruntate cu probleme similare (poliţişti, pompieri etc.). Stresul cronic şi aglomerarea de incidente critice conduc la reacţii emoţionale excesive care pot evolua până la adevărate traumatisme emoţionale. Efectul negativ rezultat se transmite şi familiei resuscitatorului. Se impune un „prim ajutor psihologic" în cadrul unei asistenţe psihologice organizate (denumită *debriefing)*[31]. Resuscitarea cardiorespiratorie şi cerebrală este o acţiune medicală complexă, ce necesită o pregătire specifică a personalului medical şi un antrenament permanent al echipei de resuscitare, bazat pe cunoaşterea protocoalelor, care, la fel ca celelalte ghiduri terapeutice, necesită actualizare în concordanţă cu rezultatele studiilor clinice şi consensul specialiştilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Perkins GD, Handley AJ, Rudolph W. Koster RW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 2. Adult basic life support and automated externai defibrillation. Resuscitation 2015; 95: 81-99.
2. Grasner JT, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013; 27: 293-306.
3. Ringh M, Herlitz J, Hollenberg J, Rosenqvist M, Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in character-lstlcs, outcome and availability for public access defibrillation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009; 17: 18.
4. Soar J, Noian JP, Bottiger BW, et al. on behalf of the Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidel ines for Resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation 2015; 95: 100-147.
5. Blom MT, Beesems SG, Homma PC, et al. lmproved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated externai defibrillators. Circulation 2014; 130: 1868-75.
6. Monsieurs KG, Noian JP, Bossaert LL, et al, on behalf of the ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 1. Executive summary. Resuscitation 20 I5; 95: 1-80.
7. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH et al. Improving survival from sudden cardiac arrest: the 'chain of survival' concept: a statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. Circulation 1991; 83: 1832-47.

8. Chamberlain DA, Hazinski MF. Education în resuscitation: an ILCOR symposium: Utstein Abbey: Stavanger, Norway: June 22-24, 2001. Circulation 2003; 108: 2575-2594.
9. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation 2005; 112: III-1-III-136.
10. Qvigstad E, Kramer-Johansen J, Tomte O, et al. Clinical pilot study of different hand positions during manual chest compressions monitored with capnography. Resuscitation 2013; 84: 1203-7.
11. Olasveengen TM, Wik L, Steen PA. Standard basic life support vs. continuous chest compressions only in out-of-hospital cardiac arrest. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 914-9.
12. Hansen CM, Lippert FK, Wissenberg M, et al. Temporal trends in coverage of historical cardiac arrests using a volunteer-based network of automated externai defibrillators accessible to laypersons and emergency dispatch centers. Circulation 2014; 130: 1859-67.
13. Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, et al. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. N Engl J Med 2011; 364: 313-21.
14. Kolarova J, Ayoub IM, Yi Z, Gazmuri RJ. Optimal timing for electrical defibrillation after prolonged untreated ventricular fibrillation. Crit Care Med 2003; 31: 2022-8.
15. Petriş A, Cimpoeşu D, Petriş O, Tiron A. Ecocardiografia în resuscitarea cardio-respiratorie - stadiul actual. În Deleanu D (sub red.) Progrese în cardiologie 2009. Ed. T3 Info, Bucureşti 2009: 381-401.
16. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest în special circumstances. Resuscitation 2015; 95: 147-200.
17. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med 1999; 341: 871-8.252.
18. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med 2002; 346: 884-90.
19. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, et al. Intravenous lidocaine versus intra-venous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. Am J Cardiol 2002; 90: 853-9.
20. Xie A, Pban K, Yi-Chin Tsai M, Yan TD, Forrest P. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis. J Cardiothorac Vase Anesth 2015; 29: 637-45.
21. Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, et al. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during botb in-hospital and out-of-bospital cardiac arrest. Resuscitation 2015; 89: 149-54.
22. Stub D, Nehme Z, Bernard S, Lijovic M, Kaye DM, Smith K. Exploring which patients without return of spontaneous circulation following ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest should be transported to hospital? Resuscitation 2014; 85: 326-31.
23. Bottiger BW, Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest. Curr Opin Crit Care 2001; 7: 176-83.
24. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39(2): 119-177.
25. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a „sepsis-like" syndrome. Circulation 2002; 106: 562-8.
26. Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic function and health-related quality of life in patients following targeted temperature management at 33 degrees C vs 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized-clinical trial. JAMA Neuro! 2015; 72(6): 634-41.
27. Petriş A, Cimpoeşu D, Costache I, Rotariu I. Decizia „de a nu resuscita" (I). Probleme de etică în cursul resuscitării cardiopulmonare. (Do not resuscitate decision (I) Ethical issues during cardiopulmonary resuscitation). Revista Română de Bioetică 2011; 9: 40-49.

28. Sandroni C, Adrie C, Cavallaro F, et al. Are patients brain-dead after successful resuscitation from cardiac arrest suitable as organ donors? A systematic review. Resuscitation 20 IO; 81: 1609-14.
29. Petriş A, Cimpoeşu D. Rescuer protection - the outher side of the cardiopulmonary resuscitation efforts. Archives of the Balcan Medical Union 2013; 48(3-Suppl): 447-450.
30. Blenkharn JI, Buckingham SE, Zideman DA. Prcvention of transmission of infection during mouth-to-mouth resuscitation. Resuscitation 1990; 19: 151-7.
31. Linton JC, Kommor MJ, Webb CH. Helping the helpers: the development of a criticai incident strss management team through university community cooperation. Ann Emerg Med 1993; 22: 663-668.

CAPITOLUL

27 Miocarditele

Definiţie 563
Epidemiologie 565
Etiologie 565
Patogenie 566
Tablou clinic 568
Explorări paraclinice 570
Explorări nevazive 570
Teste invazive 573
Diagnosticul pozitiv 575
Prognostic 577
Tratament 577
Bibliografie 578

DEFINIŢIE

În sens mai larg, miocardita este prin definiţie inflamaţia miocardului[1]. Inflamaţia însoţeşte orice formă de leziune miocardică: ischemia, cardiomiopatiile cu determinare genetică şi traumatismele mecanice. Clasic, mai specific, miocardita se referă la inflamaţia miocardului ca urmare a expunerii la antigeni externi, cum sunt virusurile, bacteriile, paraziţii, toxinele şi medicamentele, alături de antigeni interni rezultaţi prin reacţii autoimune împotriva autoantigenilor[2]. Deşi infecţia virală rămâne cea mai comună cauză de miocardită, cardiomiopatia peripartum, reacţiile toxice medicamentoase şi hipersensibilitatea la medicamente pot duce, de asemenea, la miocardită. Diferitele criterii histologice pentru definirea miocarditei implică prezenţa celulelor de inflamaţie simultan cu necroza miocitară pe aceeaşi secţiune microscopică la examinarea biopsiei miocardice. Astfel, se face diferenţa între miocardita activă (cu inflamaţie şi citoliză miocardică) şi miocardita la limită, „borderline" (cu inflamaţie, dar fără citoliză miocardică).

Criteriile Dallas clasice definesc miocardita idiopatică ca infiltrat inflamator al miocardului cu necroză şi/sau degenerare a miocitelor adiacente care nu sunt tipice pentru leziunea ischemică asociată bolii cardiace coronariene[3].

Din cauza criteriilor prea restrictive şi greu reproductibile, s-a propus o definiţie mai largă, care să includă şi demonstrarea prezenţei genomului viral şi/sau existenţa markerilor moleculari ai activării imunitare. Nu există însă un consens actual privind acceptarea acestor criterii adiţionale. Deşi inflamaţia este considerată o reacţie nespecifică prezentă în multe tipuri de afectare a miocardului, incluzând interesarea ischemică, mecanică şi genetică, în prezent termenul de miocardită se referă la inflamaţia miocardului având, cel mai adesea, cauză infecţioasă, uneori neinfecţioasă, dar excluzând etiologia ischemică.

Conform criteriilor nespecifice imunohistologice, o infiltraţie anormală este definită ca

având 2:14 leucocite/mm^2, incluzând mai mult de 4 monocite/mm^2, cu prezenţa limfocitelor T CD3 pozitive 2:7 celule/mm^3.

Clasificarea Societăţii Europene de Cardiologie (ESC)4, structurată pe principiul relevanţei pentru practica clinică curentă, include miocardita infecţioasă/toxică/imună între *cardiomiopatii* (respectând definiţia *„este o boală a miocardului în care muşchiul cardiac este structural şi funcţional anormal, în absenţa bolii arteriale coronariene, a hipertensiunii arteriale, a valvulopatiei, a bolii congenitale cardiace"),* ca formă non-familială, încadrată în fenotipul *cardiomiopatiei dilatative.* Ghidul recunoaşte şi prezenţa ca entitate distinctă a cardiomiopatiei dilatative inflamatorii, definită prin prezenţa inflamaţiei cronice asociate cu dilataţia ventriculului stâng şi reducerea fracţiei de ejecţie; la o parte din pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă inflamatorie, este descrisă persistenţa proteinelor virale în miocard.

Conform clasificării Asociaţiei Americane a Inimii (AHA)- clasificare structurată pe principiul determinării genetice/nongenetice- miocardita este încadrată printre *cardiomiopatiile primare* dobândite[3]. În această sistematizare, cardiomiopatia dilatativă este clasificată într-o altă grupă, cea a cardiomiopatiilor primare mixte (predominant non-genetice). Ghidul comentează posibilitatea evoluţiei de la miocardită la cardiomiopatie dilatativă, trecând în revistă argumentele: dovezi bazate pe modele animale, existenţa infiltratelor inflamatorii şi persistenţa ARN-ului viral în biopsiile cazurilor cu cardiomiopatie dilatativă, istoria naturală a pacienţilor cu condiţii specifice ca boala Chagas; în plus, suprapunerile dintre listele de agenţi responsabili de miocardită şi de cardiomiopatie dilatativă subliniază relaţia potenţială dintre cele două entităţi.

Toate aceste date, respectiv dependenţa caracterizării miocarditei de aspectul histologic (criteriile Dallas), problemele legate de încadrarea bolii (care este clasificată diferit în cele două ghiduri actuale), oglindesc dificultăţile de definire a miocarditei (Tabelul I).

TABELUL I. **Diagnosticul miocarditei conform biopsiei endomiocardice: Criteriile Dallas[2]**

Definiţie		
Miocardita idiopatică: un infiltrat inflamator al miocardului cu necroză şi/sau degenerare a miocitelor adiacente care nu sunt tipice afectării ischemice asociate cu boala coronariană.		
Clasificare		
Prima biopsie • miocardită cu sau fără fibroză • miocardită borderline(poate fi indicată biopsia repetată) • fără miocardită **Biopsie ulterioară** • miocardita activă (persistentă) cu sau fără fibroză • miocardita în curs de vindecare cu sau fără fibroză • miocardita vindecată cu sau fără fibroză		
Caracteristicile infiltratului inflamator		**Fihroză**
DistribuJie	Focală,confluentă, difuză	Endocardică, interstiţială
Extindere	Uşoară, moderată, severă	Uşoară, moderată, severă
Tip	Limfocitară, eozinofilică, granulomatoasă, cu celule gigante, neutrofilică, mixtă	Perivasculară, de substituţie

Conform modificărilor (3).

EPIDEMIOLOGIE

La nivel global, numărul cazurilor de miocardită în 2015 a fost de aproximativ 2.2 milioane, în creştere faţă de anul 2013[5]. Rata de deces a fost între 5 şi 6 la 100.000 locuitori bărbaţi şi între 4 şi 5 la 100.000 locuitori femei.

Etiologia miocarditei la cazurile de insuficienţă cardiacă variază între 0,5% şi 4%, în funcţie de vârstă şi regiune[6].

Incidenţa şi prevalenţa reală a miocarditei în populaţie nu sunt clar definite din cauza diferitelor criterii histologice.

Diagnosticul de miocardită este mai frecvent un diagnostic de excludere decât unul specific, biopsiile endomiocardice sunt efectuate rar din cauza posibilului risc şi a lipsei unui standard histologic general acceptat şi sensibil; datele seroepidemiologice sunt greu de interpretat din cauza efectelor heterotopice ale enterovirusurilor care pot determina răspunsuri imune încrucişate cu alte tulpini. Oricum, incidenţa miocarditelor pare a fi în creştere, odată cu progresia noilor tehnici moleculare de diagnostic. Studiile cu urmărire pe termen lung a miocarditelor la copii au arătat că efectul miocarditelor devine aparent la 6-12 ani după diagnostic, atunci când pacienţii decedează sau necesită transplant cardiac pentru cardiomiopatie dilatativă[7].

Incidenţa miocarditelor a fost estimată ca fiind de 8-10 la 100.000 de indivizi[8]. *Prevalenţa* anuală ar fi de 13 1 la un million de indivizi[7]; la studiul examinărilor anatomopatologice consecutive neselectate, apare mai mare (1-5 la 100) şi chiar mai mare (8,6%) la cercetarea necropsiilor efectuate la tineri cu moarte subită[7]. Sunt afectaţi mai frecvent indivizii tineri, vârsta medie fiind de 42 ani, cu o prevalenţă a bolii uşor crescută la sexul masculin.

În Europa şi America de Nord, o mare parte din cazurile de miocardită se prezintă cu *insuficienţă cardiacă congestivă de cauză necunoscută.* Majoritatea pacienţilor prezintă un istoric de infecţie respiratorie acută în antecedente. Durata simptomelor cauzate de infecţie este de sub o lună la 50% bolnavi şi ceva mai mult, dar sub 1 an, la restul.

Demonstrarea prezenţei genomului viral în ţesutul cardiac al bolnavilor cu cardiomiopatie dilatativă (comparativ cu absenţa acestuia la pacienţii cu cardiomiopatie valvulară şi ischemică) susţine ideea că miocardita virală are o contribuţie importantă la gradul de îmbolnăvire al populaţiei[7].

ETIOLOGIE

În cele mai multe cazuri, miocardita este declanşată de infecţie sau de expunerea la toxine şi medicamente, care activează răspunsul imun. În alte cazuri, se identifică răspunsul imunologic anormal al pacientului ca factor declanşator. Studiile avansate de imunologie şi virusologie au arătat că aproape orice agent infecţios poate duce la declanşarea miocarditei. Într-un număr important de cazuri, nu se decelează un factor etiologic precis[8]-IO_

Cea mai comună formă de miocardită în Europa şi America de Nord este cunoscută ca miocardita limfocitică sau miocardita limfocitică nespecifică.

Miocarditele pot apărea în context infecţios sau non-infecţios (Tabelul 2).

Cauzele infecJioase includ, în primul rând, virusurile. Tehnicile moderne virusologice şi moleculare au demonstrat că adenovirusurile, parvovirusurile şi enterovirusurile sunt printre cei mai comuni agenţi infecţioşi care cauzează miocardită. În infecţia cu virusul inumodeficienţei umane (HIV), proporţia afectării miocardice depăşeşte 50% din cazuri[6].

Se pare că există profiluri virale distincte în diferite regiuni ale lumii[8].

Agenţii non-virali, cum ar fi bacteriile şi paraziţii pot declanşa reacţii imune la nivelul cordului, însă infecţia bacteriană conduce mai rar la miocardită. Se ştie până în prezent că anumite infecţii bacteriene produc efecte speci-

TABELUL 2. **Cauzele miocarditei 13**

Virusuri i afecţiuni virale	Bacterii şi afccliuni bac-tcricnc	Cardiotoxint•	Factori şi mediatori ai hipersensibilităţii
Adenovirus*	Chlamydia	Antracicline*	Cefalosporine
B19V	Holera	Arsenic	Clozapina
CVB*	Leptospiroza	Monoxidul de carbon	Diuretice
Cytomegalovirus*	Boala Lyme	Catecolamine	Hipereozinofilia
Virusul Epstein-Barr	Mycoplasma	Boala Chagas	Muşcătura insectelor
Virusul hepatitei C	Neisseria	Cocaina*	Boala Kawasaki
Virusul Herpes simplex	Febra recurentă	Cupru	Litiu
HIV*	Salmonella	Etanol*	Sarcoidoza
Virusul influenza	Spirochete	Metale grele	Muşcătura de şarpe
Oreion	Staphylococcus	Plumb	Sulfonamidele
Poliovirus	Streptococcus	Leishmanioza	Bolile sistemice
Rabia	Sifilis	Malaria	Tetanos
Rubeola	Tetanos	Mercur	Tetracicline
Virusul varicella-zoster	Tuberculoza	Protozoare	Granulomatoza Wegener
Febra galbenă			

* cauze frecvente de miocardită
Conform modificărilor (12).

fice la nivelul cordului, mediate de infecţia directă şi activarea mecanismelor inflamatorii. Cele mai comune sunt difteria, reumatismul articular acut şi infecţiile streptococice. Unii agenţi infecţioşi produc boli specifice: protozoarul *Trypanosoma cruzi* este responsabil de miocardita din boala Chagas în ariile endemice; spirocheta *Borrelia burgdorferi* este implicată în cardita din boala Lyme[6].

Cauzele non-infecţioase pot fi reprezentate de:

- reacţii de hipersensibilitate la medicamente (antiepileptice, antidepresive -Clozapina [11], Clorpromazina, antibiotice, allopurinol şi medicamente pe bază de sulf). Dobutamina, folosită frecvent ca suport hemodinamic, poate declanşa miocardita eozinofilică şi trebuie întreruptă când eozinofilia este depistată şi/sau când apare decompensare ventriculară stângă6. Vaccinurile împotriva variolei au fost asociate cu miocardită/pericardită (incidenţa a fost de 2.2 cazuri la 100.000 de pacienţi); în ceea ce priveşte vaccinarea antigripală, nu au fost demonstrate cazuri de miocardită/pericardită sau miocardită subclinică. În cadrul bolilor cu hipereozinofilie (fibroza endomiocardică Loffler), se produce aşa numita „miocardită hipereozinofilică";
- efecte cardiotoxice ale unor medicamente: amfetamine, chimioterapice (de pildă antracicline, fluorouracil), interferon a, droguri (cocaină), alcool;
- lezări „fizice" secundare iradierii, hipotermiei;
- boli de colagen (lupus eritematos sistemic), boli sistemice (sarcoidoză, boală celiacă, vasculite), în care miocardita poate apărea în cadrul bolii de bază sau asociată.

PATOGENIE

În prezent, mecanismele fiziopatologice celulare şi moleculare ale miocarditelor autoimune şi postvirale sunt bazate exclusiv pe modele animale sau pe sisteme celulare izolate. Producerea si evoluţia miocarditelor include trei etape8, ïo, [14].

Faza iniţială (primele 4 zile post-inoculare) în care sunt prezente efectele directe ale

virusului. Acesta intră în miocitele cardiace şi macrofage şi exercită efecte citotoxice directe; histologic, se evidenţiază necroză miocitară (de regulă, fără inflamaţie însoţitoare). Virusurile pot produce o supra-expresie a proteinelor mitocondriale pro-apoptotice [15]. Virulenţa acestora depinde de receptorii/co-receptorii specifici de pe celulele cardiace, de variaţiile în genomul vital al virusului şi de unele elemente de mediu (precum lipsa seleniului şi expunerea la mercur). Variabilitatea acestor factori determinanţi genetici şi de mediu ai virulenţei ar putea explica răspunsul diferit al cordului la inocularea cu virusuri cardiotrope.

A doua fază acoperă zilele 4-14 - perioadă în care se declanşează *răspunsul imunitar* la prezenţa virusului. În miocard apar infiltrate celulare inflamatorii şi necroză - în condiţiile unei creşteri a producţiei de citokine. Există o scădere a funcţiei reglatoare a limfocitelor T, cu creşterea citokinelor produse de limfocite. Această fază are şi ea două etape: *iniţială,* cea a stimulării răspunsului imun natural înnăscut, şi apoi cea a *imunităţii câştigate.* Răspunsul imun precoce, care apără gazda şi încearcă eliminarea virusului, include celulele „natural killer" care inhibă replicarea virală, oxidul nitric, interferonul gamma. Clearance-ul viral se însoţeşte de citoliza miocitelor infectate. Răspunsul imun iniţial (înnăscut) poate determina un răspuns ulterior câştigat al limfocitelor T şi B; eliminarea virusului se poate face şi prin anticorpii antivirali. Evoluţia poate fi favorabilă (cu eliminarea virusului şi recuperarea funcţiei cardiace cvasinormale) sau nefavorabilă (cu persistenţa virusului).

A treia fază (care începe în ziua a 14-a şi se poate croniciza) este caracterizată de declanşarea reacţiei autoimune. Se produce tranziţia de la răspunsul determinat de infecţie la cel cronic autoimun. Mediatorii cheie sunt limfocitele T şi CD410. Limfocitele T activate reacţionează atât faţă de antigenele virale, cât şi faţă de antigenele proprii care sunt „expuse" în urma distrucţiei miocitelor. Anticorpii dezvoltaţi faţă de agentul patogenic reacţionează încrucişat cu epitopii endogeni (cum ar fi miozina cardiacă sau receptorii beta-adrenergici). Proteina M streptococică, componente ale virusului Coxsackie B „mimează" antigenic miozina cardiacă. Anticorpii anticardiaci întreţin evoluţia bolii, răspunsul imun putându-se menţine şi după eliminarea genomului viral. Citoliza miocitelor poate continua o perioadă, pot exista încă infiltrate limfocitare focale sau difuze, dar, în timp, miocitele distruse vor fi înlocuite de arii de fibroză şi funcţia cardiacă se va altera. În plus, pot exista şi mecanisme adiţionale specifice unor virusuri: de pildă, parvovirusul B 19 şi HHV 6 manifestă valvulotropism, pot determina disfuncţie endotelială; ele pot fi responsabile de prezentarea clinică tip infarct miocardic a unor miocardite[7].

Este de notat faptul că afectarea miocardică în infecţiile cu enterovirusuri se poate produce şi independent de reacţia imunitară: produşii proteici ai genomului enteroviral pot deteriora proteine ale gazdei -ca distrofina [10].

Datele experimentale arată că virusul Coxsackie poate persista în miocard cu genomul parţial deteriorat, ducând la infecţie cronică, de grad mic, non-citolitică a cordului[7, 15].

În timpul miocarditei acute şi după aparenta vindecare a acesteia, se produce o *remodelare a cordului.* Această remodelare poate face trecerea spre cardiomiopatia dilatativă. Remodelarea este rezultatul acţiunii directe a virusului - care intră în celulele endoteliale şi miocite sau interacţionează cu proteinele de sinteză şi sistemele de semnalizare ale gazdei- producând distrucţii tisulare sau hipertrofice[8] şi eliberări de citokine care determină activarea matrix metaloproteinazelor, colagenazelor şi elastazelor, cu deteriorarea citoskeletului sau/şi factori de stimulare a fibrozei (TGF-13). De altfel, abilitatea unor terapii de tip interferon de a modula proliferarea virală şi răspunsul inflamator poate influenţa progresia fibrozei [18].

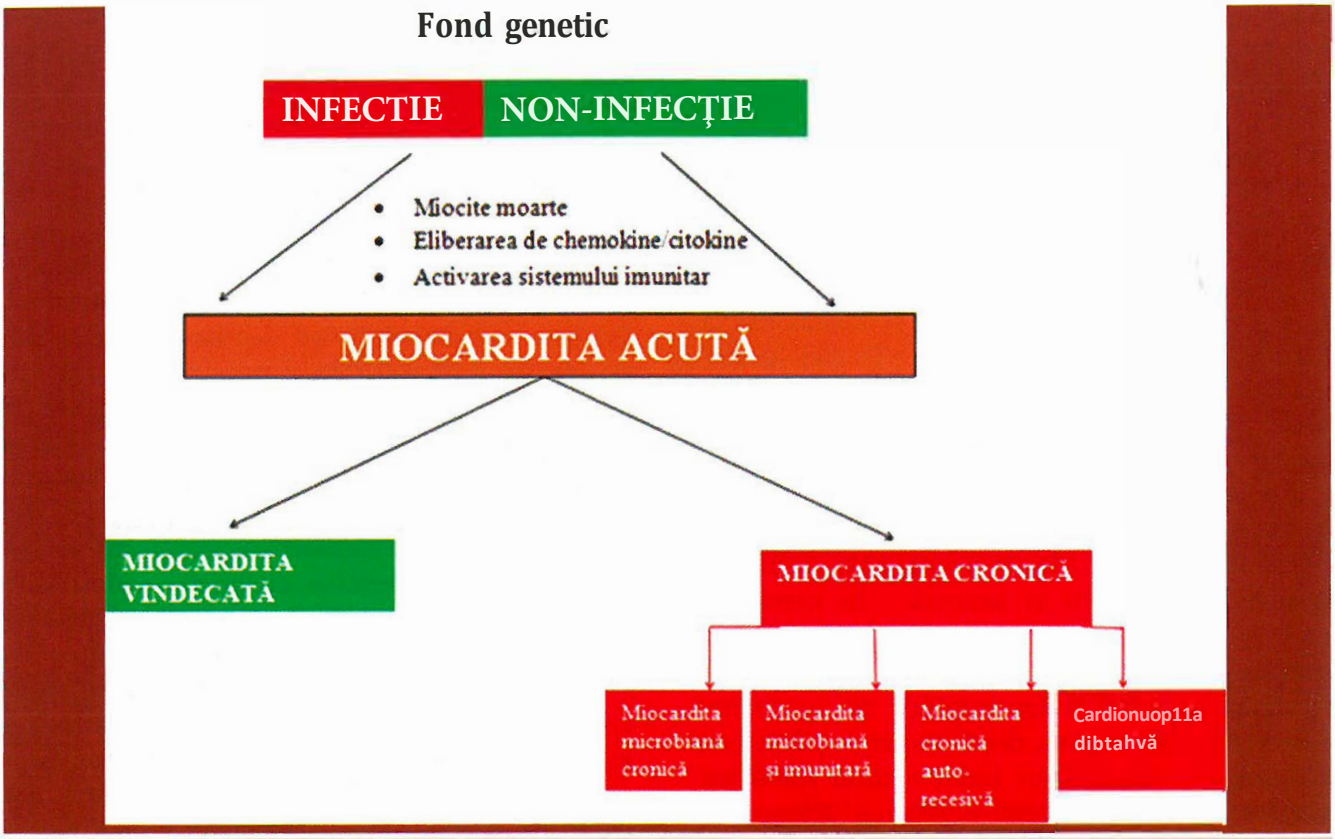


Figura 1. - Mecanismul patogenic implicat în miocardite şi progresia lor spre cardiomiopatia dilatativă [1].

Relaţia cu cardiomiopatia dilatativă idiopatică este încă controversată. Clasic, miocardita limfocitară se rezolvă, de obicei, cu ameliorarea funcţiei cardiace în săptămâni sau luni, dar dilatarea cardiacă reziduală poate persista şi mortalitatea este înaltă (ajungând la 5 ani la 55%). Pacienţii care nu se recuperează complet nu pot fi deosebiţi de cei cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Se apreciază că miocardita virală poate fi o cauză a cardiomiopatiei dilatative idiopatice [19]. (Figura 1)

În esenţă, patogenia miocarditei ilustrează paradigma clasică a lezării cardiace urmată de răspuns imunologie inadecvat, supradimensionat, exprimat prin inflamaţie cardiacă urmată de distrucţie celulară şi remodelare[8, 11].

TABLOU CLINIC

Pacientul cu miocardită prezintă o varietate mare de semne şi simptome, ceea ce îngreunează diagnosticul şi clasificarea etiopatogenică. Astfel, se poate prezenta total asimptomatic cu modificări electrocardiografice (ECG) sau se poate prezenta cu dureri toracice, aritmii, semne şi simptome de insuficienţă cardiacă şi/sau alterare hemodinamică profundă.

Durerea toracică din miocardită poate mima angina tipică şi poate fi însoţită de modificări ECG, inclusiv supradenivelare de segment ST. Spasmul coronarian este una din cauzele durerii toracice la pacienţii cu semne clinice de miocardită, fără modificări ateroscleratice ale arterelor coronariene. Durerea tora-

cică poate mima şi pericardita, explicată prin posibila inflamaţie epicardică care afectează şi pericardul.

Debutul bolii la copii şi tineri este frecvent acut sau fulminant, în timp ce la adulţi şi la persoanele cu vârste înaintate predomină forma de debut insidios cu semne şi simptome de insuficienţă cardiacă [11].

Examenul clinic relevă, cel mai adesea, semne de insuficienţă cardiacă (galop protodiastolic, tahicardie, distensie jugulară, edeme periferice). Frecătura pericardiacă poate fi, de asemenea, prezentă. Semnele particulare sugestive pentru forme specifice de miocardită pot fi întâlnite la pacientul cu miocardită sarcoidozică-limfoadenopatii şi interesarea prin sarcoid a altor organe; la pacientul cu reumatismul articular acut -există şi poliartrită, coree, eritem marginat, noduli subcutanaţi; în miocardita hipersenzitivă sau eozinofilică - apare rash pruriginos maculo-papular.

In funcţie de modul de prezentare, tablou clinic şi evoluţie - miocardita poate fi clasificată în acută, fulminantă sau cronic activă [11]:

- *Miocardita acută* are un debut nespecific, cele mai frecvente simptome sunt oboseala, dispneea de efort, aritmiile (ventriculare şi supraventriculare), palpitaţiile, durerea toracică apărută în repaus. Aceste simptome fac dificilă diferenţierea de sindroamele coronariene acute, datorită creşterii troponinei, apariţiei supradenivelării de segment ST pe ECG şi a anomaliilor de cinetică parietală la examenul ecocardiografic. Semnele nespecifice de infecţie virală, cum sunt febra, frisoanele, mialgiile pot fi omise de către pacient şi clinician, aşadar nu pot fi relevante diagnosticului de miocardită [11].

- *Miocardita fulminantă* se instalează acut, dramatic cu tablou de insuficienţă cardiacă sau şoc cardiogen; ecocardiografic, în pofida disfuncţiei cardiace globale, ventriculii sunt minim dilataţi şi grosimea miocardului este crescută, probabil ca urmare a edemului inflamator [11]. Rezoluţia este, de regulă, completă.

- *Miocardita cu celule gigante* este o formă de miocardită în care se dezvoltă insuficienţă cardiacă şi evoluţia este progresivă, nefavorabilă. Biopsia confirmă prezenţa celulelor gigante şi a inflamaţiei active. La prezentare, 75% dintre pacienţi au insuficienţă cardiacă; alte manifestări sunt aritmii sau blocuri cardiace. Evoluţia este rapid progresivă, iar prognosticul rezervat, supravieţuirea medie fiind sub 6 luni. Unii pacienţi pot răspunde iniţial la terapia imunosupresoare agresivă, dar majoritatea ajung să necesite transplant cardiac. Deseori, pacienţii diagnosticaţi cu această formă de miocardită prezintă şi alte boli autoimune, cum ar fi timomul şi boala Crohn. Mecanismul bolii este încă necunoscut, însă este posibilă implicarea unui proces autoimun.

- *Miocardita cronică activă* este mai frecventă la pacienţii vârstnici cu miocardită, debutul fiind deseori insidios şi greu de stabilit. Simptomele cele mai frecvente sunt oboseala şi dispneea. Biopsia miocardică arată miocardită activă, însă, de cele mai multe ori, apar modificări de graniţă sau modificări difuze generalizate de tip miopatic cu fibroză şi distrucţie miocitară. In unele cazuri, disfuncţia diastolică determinată de fibroza extinsă poate să semene cu cardiomiopatia restrictivă [11].

Alte forme de miocardită

- *Miocardita eozinofilică* este clasificată în miocardita alergică eozinofilică, miocardita Loffler şi miocardita fulminantă necrotică. Miocardita eozinofilică alergică este determinată de reacţia de hipersensibilitate la un antigen extern, aproape întotdeauna acesta fiind un medicament. In bolile sistemice eozinofilice, cum este endocardita Loffler, miocardita eozinofilică face parte din tabloul clinic, iar endocardita fulminantă necrotică are acelaşi tablou clinic cu miocardita fulminantă şi necesită imunoterapie medicală agresivă şi eventual suport mecanic [11].

- *Cardiomiopatia peripartum* este caracterizată prin debut în ultima lună de sarcină şi în primele cinci luni după naştere, la paciente

fără boli cardiace în antecedente sau alte cardiomiopatii. Tabloul clinic este dominat de disfuncţia ventriculară stângă. Cele mai multe paciente se recuperează complet cu terapie standard, biopsia fiind recomandată doar la cele cu disfuncţie a ventriculului stâng persistentă şi simptome de insuficienţă cardiacă.

Deşi tipurile de miocardită sunt dificil de diferenţiat pe criterii clinice, există un efort constant[7, 11] de a le evidenţia trăsăturile distincte (Tabelul 3), introducându-se în diagnosticul diferenţial şi entitatea „cardiomiopatiei dilatative inflamatorii (CMDi)" recunoscută de Societatea Europeană de Cardiologie[4, 7].

TABELUL 3. **Datele clinice înregistrate mai frecvent la bolnavii cu miocardită acută/ cronică/cardiomiopatie dilatativă inflamatorie** (adaptat după[7, 9, JO, 20])

Date clinice	Miocardita acută		Miocardita cronică	CMD inflamatorie
	Non-fulminantă	Fulminantă		
Antecedente sugestive de infecţie virală	+	+	+	-(+)
Febră	+	+	(+)	-
Debut acut cu angină pectorală similar **IMA)**	+	(+)	-	-
Debut acut cu insuficienţă cardiacă	-	+	-	-
Insuficienţă cardiacă cronică progresivă	-	-	+	+
Palpitaţii	+	+	+	+
Sincopă	+	+	(+)	(+)
Moarte subită	+	+	+	+

fulminantă a determinat nivele mai mari de troponină I şi T faţă de miocardita acută. Utilizarea unei valori-prag înalt sensibile creşte valoarea testului: pentru troponina T, un prag de O,1 ng/ml creşte sensibilitatea la 53% fără a compromite specificitatea. Screening-ul troponinelor pentru miocardita simptomatică la copiii fără simptome cardiace nu este indicat de rutină[11]. Alţi biomarkeri care şi-au demonstrat valoarea prognostică în miocardita acută sunt creatinina serică, lactatul şi aspartataminotransferaza (AST). Nivelele crescute ale acestora sunt asociate cu o rată crescută a mortalităţii intraspitaliceşti. NT-proBNP-ul este crescut la copiii cu miocardită şi cardiomiopatie dilatativă, nivelele serice scad rapid în perioada de recuperare a funcţiei ventriculare stângi. Anticorpii antimiocite cardiace au fost raportaţi ca predictori de deces şi necesitate de transplant, însă rolul lor în practica clinică curentă este scăzut. Reactanţii de fază acută pot fi modificaţi: viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută; proteina C reactivă ultrasenzitivă este crescută (ea are o specificitate joasă pentru miocardită, dar este considerată un parametru util pentru monitorizarea evoluţiei clinice şi a prognosticului).

Noii markeri inflamatori - factorul de necroză tumorală-a, interleukinele, interferonul y, PAS-solubil în ser şi ligandul-FAS- pot fi

EXPLORĂRI PARACLINICE

EXPLORĂRI NEINVAZIVE

Biomarkerii leziunii (necrozei) miocardice. Rolul biomarkerilor de leziune cardiacă în miocardite a fost confirmat de studii recente care folosesc teste înalt senzitive. La pacienţii cu miocardită acută, nivelele plasmatice ale troponinei s-au corelat cu severitatea miocarditei şi prognosticul pe termen scurt. Miocardita

crescuţi şi nivelul lor se corelează cu prognosticul [11].

Alte determinări serice pentru eventualele afectări reumatologice sau de tip colagenoză, dacă contextul clinic le sugerează, respectiv teste specifice pentru lupus eritematos sistemic, polimiozită, sclerodermie etc.

Electrocardiograma poate arăta prezenţa tahicardiei sinusale, modificări de segment ST similare infarctului miocardic, unde T negative, modificări care oglindesc pericardita, tulburări de ritm (supraventriculare şi ventriculare), tulburări de conducere. Sensibilitatea ECG pentru diagnosticul miocarditei este joasă (47%). Prezenţa undelor Q şi a blocului de ramură stângă se asociază cu risc crescut de deces sau necesitate de transplant cardiac[6].

Radiografia toracică poate arăta un cord de dimensiuni normale sau crescute.

Ecocardiografia este utilă, în primul rând, pentru excluderea altor cauze de insuficienţă cardiacă în condiţiile în care nu există trăsături ultrasonografice specifice miocarditei. S-au descris profiluri ecografice de tip cardiomiopatie dilatativă, hipertrofică, restrictivă la cazuri de miocardite demonstrate histologic.

În miocardita acută a fost descrisă creşterea volumului şi a sfericităţii ventriculului stâng şi reducerea contractilităţii. În plus, ecocardiografia poate detecta prezenţa unui tromb la nivelul ventriculului stâng, a unui anevrism tranzitor sau a pericarditei. Absenţa unor modificări de cinetică regională dintr-un teritoriu coronarian şi reversia rapidă a disfuncţiei veL-::-iculare sunt argumente pentru miocardită. Fste posibil însă să apară tulburări de cinetică regională care pot mima infarctul miocardic acut.

Ecocardiografia poate furniza informaţii utile pentru diferenţierea miocarditei acute fulminante faţă de cea non-fulminantă, clasică; în prima, există o mai mică creştere a dimensiunilor cordului şi o îngroşare mai importantă a septului şi pereţilor („pseudohipertrofie" prin încărcare cu apă) faţă de a doua [11].

Scăderea funcţiei ventriculului drept ar fi cel mai puternic predictor al necesităţii de transplant cardiac şi al decesului IO. Utilizarea tehnicilor de caracterizare tisulară cresc acurateţea diagnosticului8,[21]. În stadiul iniţial, de miocardită acută focală, cu inflamaţie locală şi *edem tisular* - de obicei situat la nivel epicardic - care apare înainte de evidenţierea modificărilor de cinetică prin ecografia 2D, un rol important îl deţin Doppler-ul tisular şi tehnicile de tip *strain* şi *strain rate* pentru evidenţierea disfuncţiei miocardice longitudinaie[21], [22]. Modificările ecocardiografice pot persista, se pot ameliora sau chiar agrava după rezoluţia clinică a miocarditei acute[9]. (Figura 2)

Ecocardiografia de stres cu dobutamină, cu evaluarea rezervei contractile, poate fi utilă la pacienţii cu CMD cu debut recent (care poate fi cauzată de miocardită).

Tehnicile izotopice includ scintigrama cu anticorpi monoclonali antimiozină marcaţi cu Indium-111 pentru detectarea necrozei - care are însă specificitate mică (28-33%), deşi sensibilitatea este bună (91-100%) şi scanning-ul cu Galiu-67 - care poate identifica infiltratele miocardice celulare importante, însă cu o specificitate redusă.

Imagistica nucleară nu este recomandată de rutină în diagnosticul miocarditei, cu excepţia suspiciunii de sarcoidoză cardiacă.

Rezonanţa magnetică (RM) este utilizată ca test diagnostic în suspiciunea de miocardită şi poate fi folosită pentru localizarea zonei de biopsie endomiocardică[6]. Tehnica se bazează pe următoarele elemente specifice:

- Creşterea intensităţii semnalului miocardului original şi global în T2 (imagistica de edem);
- Creşterea gadoliniumului precoce în miocardul global, între miocard şi muşchiul scheletic în imagistica T1;
- Cel puţin o leziune focală cu distribuţie regională nonischemică în gadolinium T1 (ameliorare târzie a gadoliniumului).

Repetarea RM-ului între săptămâna 1 şi 2 de boală este recomandată dacă:

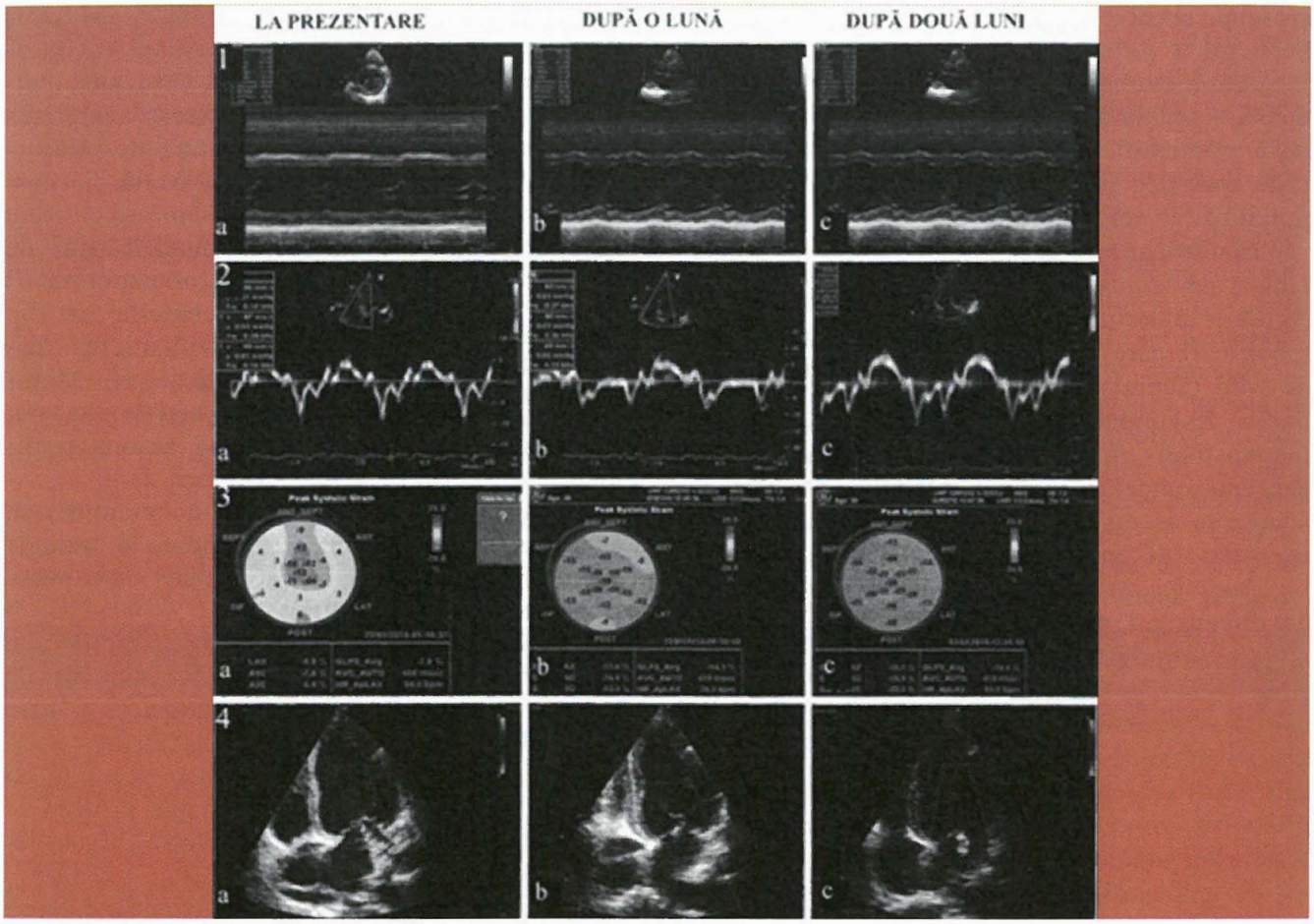


Figura 2. - Evaluarea ecocardiografică a unui pacient cu miocardită la prezentare, după o lună şi după 2 luni- evoluţie favorabilă evidenţiată în mod M (1 a, 1b, 1c), Doppler color (2a, 2b, 2c), speckle-tracking (3a, 3b, 3c) şi 2D (4a, 4b, 4c).

• Niciunul dintre criterii nu e prezent, dar debutul simptomelor e foarte recent şi există evidenţe clinice pentru inflamarea miocardului;

• Doar unul din criterii este prezent.

Existenţa disfuncţiei ventriculului stâng sau a revărsatului pericardic aduce mărturii adiţionale pentru miocardită.

RM-ul este capabil să caracterizeze ţesuturile în raport cu conţinutul lor în a depăşi capacitatea de preluare a substanţei de contrast. Astfel, modificările de tip edem tisular, fibroză, vor afecta parametrii de relaxare T2; agentul de contrast extracelular, gadolinium DTPA, poate aduce informaţii adiţionale prin diferenţierea ţesutului inflamat de cel cicatriceal şi cel normal, arătând creşterea întârziată a contrastului în imaginile TI. Fenomenul ameliorării târzii a contrastului este prezent în necroza cardiacă recentă sau în miocardul „vindecat" după infarctul miocardic acut. El poate fi util şi pentru evaluarea miocarditei, crescând sensibilitatea şi specificitatea diagnosticului. Mecanismul nu este absolut clar, dar pare a fi legat de depunerea locală a fibrelor de colagen în zona de vindecare, fibre care leagă temporar gadoliniumul şi îi întârzie clearance-ul. Utilizarea gadolinium-ului a crescut procentul cazurilor de miocardită acută sau

borderline" confirmate ulterior de biopsia ;ndomiocardică. Sensibilitatea şi specificitatea foarte bună a tehnicii, caracterul ei relativ neinvaziv şi posibilitatea repetării pentru urmărirea evoluţiei bolnavului au crescut indicaţiile metodei, care tinde să devină standardul diagnostic în suspiciunea de miocardită[11].

TESTE INVAZIVE

Coronarografia este indicată pentru *a exclude* boala coronariană drept cauză a unei insuficienţe cardiace nou instalate şi în cazurile care mimează clinic infarctul miocardic, care au modificări de segment ST localizate pe ECG, creşteri de troponină şi modificări de cinetică regionale la evaluarea ecocardiografică.

Biopsia endomiocardică rămâne *standardul de aur pentru diagnosticul de certitudine, dar nu este indicată de rutină la toţi pacienţii* cu suspiciune de miocardită.

Sensibilitatea scăzută a metodei e cauzată de leziunile focale, localizate, din miocardită care pot scăpa biopsiei, localizării frecvente a acestora (conform RM) în peretele lateral al ventriculului stâng - greu accesibil bioptomului - şi variaţiei de interpretare interobservator.

Conform documentului ştiinţific comun al Asociaţiei Americane a Inimii, al Colegiului American de Cardiologie şi al Societăţii Europene de Cardiologie[23], biopsia endomiocardică are indicaţie fermă- clasa I cu nivel de evidenţă B în două condiţii (două „scenarii clinice") (Tabelul 4):

- Bolnavii cu insuficienţă cardiacă nou ir-<;talată, cu durată sub 2 săptămâni, cu ventriculul stâng de dimensiuni normale sau dilatat şi compromitere hemodinamică. La aceşti pacienţi există susp1crnnea de miocardită fulminantă; intrând în discuţie şi miocardita cu celule gigante şi cea eozinofilică necrozantă.

- Bolnavii cu debut recent al insuficienţei cardiace, de 2 săptămâni până la 3 luni, cu ventricul stâng dilatat şi aritmii ventriculare, blocuri de gradul II sau III nou instalate sau lipsă de răspuns la terapia uzuală după 1-2 săptămâni. La această grupă de bolnavi există probabilitatea unei miocardite cu celule gigante, suspiciunea clinică putând fi susţinută şi de prezenţa altor modificări autoimune sau a tirnomului.

Rolul biopsiei endomiocardice la pacienţii care nu se prezintă cu aceste „scenarii clinice" nu este bine stabilit[10]. Ea poate intra în discuţie şi în alte condiţii clinice[23] cu indicaţii de clasa IIa şi IIb (Tabelul 4), când sunt suspectate următoarele tipuri de boală: miocardită sarcoidozică sau idiopatic granulomatoasă, miocardită hiperreactivă eozinofilică, miocardită fulminantă şi miocardită limfocitară.

TABELUL 4. **Recomandări AHA/ACC/ESC relevante pentru rolul biopsiei endomiocardice în evaluarea miocarditelor-selectate din cele 14 scenarii incluse în ghid[23]**

Scenariul clinic	Clasa de recomandare
1. Insuficienţă cardiacă cu debut acut, cu durata <2 săptămâni, asociată cu compromitere hemodinamică, cu VS de dimensiuni normale sau dilatat	I
2. Insuficienţă cardiacă cu debut recent, cu durata 2 săptămâni-3 luni, asociată cu VS dilatat, cu aritmii ventriculare nou apărute, BAV grad ll sau III, sau cu lipsa răspunsului la terapia standard în decurs de 2 săptămâni	I
3. Insuficienţă cardiacă cu durata mai mare de 3 luni, asociată cu VS dilatat, aritmii ventriculare nou apărute, BAV grad II sau III, sau cu lipsa răspunsului la terapia standard în decurs de 1-2 săptămâni	II a
4. Insuficienţă cardiacă asociată cu CMD de orice durată, asociată cu suspiciunea de reacţie alergică şi/sau eozinofilie	II a
8. Cardiomiopatie inexplicabilă la copil	II a
9. Insuficienţă cardiacă cu debut recent, cu durată de 2 săptămâni-3 luni, asociată cu VS dilatat, fără aritmii ventriculare nou apărute sau BAV gr II sau III, care răspunde la tratamentul uzual în decurs de 1-2 săptămâni	II b

În esenţă, biopsia endomiocardică este recomandată bolnavilor cu insuficienţă cardiacă care se agravează sub terapia standard sau celor cu tahiaritmii ventriculare şi tulburări de conducere nou instalate; de asemenea, cazurilor la care se suspectează o cauză specifică a miocarditei (de pildă, miocardita cu celule gigante, eozinofilică etc.).

Analiza piesei anatomice va include evaluarea histologică, imunohistologică şi detecţia prin biologie moleculară a genomului viral.

Biopsia miocardică:

- va urmări analiza ţesuturilor obţinute folosind histologia, imunohistochimia şi PCR (polymerase chain reaction) viral;
- va urmări analiza a cel puţin trei zone de miocard, fiecare de 1-2 mm;
- poate fi repetată pentru monitorizarea răspunsului la terapia directă etiologică sau dacă o zonă este suspectă la pacientul cu progresie a insuficienţei cardiace.

Evaluarea histologică va urmări îndeplinirea criteriilor Dallas, diferenţiind miocardita activă (cu infiltrate inflamatorii interstiţiale şi miocitoliză, necroză) de miocardita la limită „borderline" (cu infiltrate, dar fără miocitoliză adiacentă). Există criterii histopatologice precise, adoptate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (World Health Organisation Marburg Classification, revizuită în 1997) privind încadrarea miocarditelor (Tabelul 5).

Analiza imunohistologică permite cuantificarea şi caracterizarea fenotipică a inflamaţiei; se analizează subtipurile de celule inflamatorii sau activatorii de semnale (tip citokine, complement), eliminând variaţia interobservator, vizându-se multiple antigene ţintă (ca de pildă CD 3 pentru limfocitele T, CD 1 la LFA pentru limfocitele T citotoxice).

Detecţia prin biologie moleculară a genomului viral utilizează tehnici de tip PCR calitative şi cantitative. Se detectează ADN/ARN viral şi se analizează replicarea virală. Utilizarea acestor metode creşte sensibilitatea biopsiei ca tehnică diagnostică, mărindu-i abilitatea de a detecta miocardita virală. Aceste tehnici au demonstrat că acidul ribonucleic viral poate fi asociat semnificativ cu simptomele şi prognosticul bolnavului. Prezenţa genomului viral apare independent de existenţa infiltratelor inflamatorii pe aceeaşi biopsie; în acest context, s-a stipulat că miocardita apare ca o boală cu declanşator molecular - virusul - şi cu răspuns imun al gazdei, fiecare dintre ele putând realiza tabloul clinic[8].

TABELUL 5. **Criterii histopatologice pentru încadrarea miocarditelor[2]**

Prima biopsie	**1. Miocardită acută** • infiltrat >14 leucocite/mm² • necroză şi degenerare importantă • +/- fibroză **2. Miocardită cronică** • infiltrat >14 leucocite/mm² • necroză şi degenerare uşoară • +/- fibroză **3. Miocardită absentă** • infiltrat absent sau <14 leucocite/mm²
Biopsiile următoare	**A. Miocardită persistentă** • criterii de miocardită acută/cronică **B. Miocardită în curs de vindecare** • criterii de miocardită acută/cronică • infiltrat <A **C. Miocardită vindecată** - corespunde clasificării Dallas[2]

Conform „ World Health Organisation Classification and Consensus Conference of the Histo- and Immunohistopathology of myocarditis" Marburg, April 29, 1997 and on Viral Cardiomyopathy, Marburg, October 3-5, 1997.

Complicaţiile biopsiei miocardice apar în 2-5% din cazuri şi pot fi legate de accesul venos (pneumotorax, reacţii vasovagale, sângerări) sau de procedura în sine (aritmii, tulburări de conducere, perforare cardiacă cu tamponadă pericardică, deces)[11]. Se speră că analiza ARN-ului mesager şi a markerilor pro-

teici din sângele periferic va fi capabilă să detecteze semnalul inflamator cu semnificaţie clinică, la indivizii cu risc înalt făcându-se necesară biopsia endomiocardică [10,11].

DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul de miocardită cuprinde *criteriile clinice şi criteriile Dai/as* de diagnostic histologic. Din cauza sensibilităţii scăzute a biopsiei endomiocardice şi a rezervei clinicianului de a utiliza o metodă invazivă de diagnostic - boala poate rămâne nediagnosticată într-o proporţie importantă de cazuri. Ameliorarea metodologiei de diagnostic se poate realiza prin creşterea indexului de suspiciune clinică şi utilizarea mai multor criterii clinice şi de laborator, incluzând şi noile metode imagistice[9], [14].

S-a propus un algoritm de diagnostic[8] care include patru tipuri de categorii de criterii: *date clinice, dovezi* ale modificărilor *structurale şi funcţionale cardiace,* în absenţa ischemiei de cauză coronariană, date de *rezonanţă magnetică* şi date de *biopsie endomiocardică* (cu analiză histologică şi moleculară a genomului viral) (Tabelul 6).

Când este prezent un criteriu dintr-o categorie, diagnosticul de miocardită va fi considerat *posibil.* Dacă două categorii sunt pozitive - rămâne suspiciunea de miocardită; dacă trei categorii sunt pozitive, miocardita este probabilă; dacă toate cele patru categorii sunt îndeplinite - *probabilitatea de diagnostic* de miocardită este *înaltă.*

Categoria a patra - biopsia miocardică cu analiza histologică şi moleculară a genomului viral continuă să ofere datele cele mai specifice de diagnostic.

Certitudinea diagnosticului de miocardită rămâne limitată de absenţa unei metode sensibile şi specifice neinvazive şi cu aplicare largă.

După ce diagnosticul a fost stabilit, rămân dificultăţile legate de precizarea tipului de miocardită (clasificarea acesteia), deoarece sistemele de clasificare utilizate se bazează pe criterii mixte clinico-patologice. În practică, clasificarea se bazează pe criterii clinice şi este orientativă.

TABELUL 6. **Criterii de diagnostic al miocarditelor[8]**

Date clinice	- prodrom viral - febră - fatigabilitate - dispnee de efort - dureri precordiale - palpitaţii - sincope (sau presincope) - insuficienţă cardiacă
Dovezi ale modificărilor structurale/ funcţionale în absenţa ischemici coronariene regionale	- dovezi ecocardiografice • modificări regionale de cinetică • dilatare cardiacă • hipertofie cardiacă regională - eliberare de troponine cu sensibilitate înaltă (>O, I ng/mL) - scintigramă pozitivă cu Indium-I II antimiozină *şi* coronarografie normală *sau* absenţa ischemiei reversibile la scintigrama de perfuzie
Date de rezonanţă magnetică	- creşterea semnalului miocardic T2 pe secvenţa de revenire inversată - ameliorarea întârziată a contrastului după administrarea de gadolinium DTPA
Date de biopsic miocardică	- date patologice compatibile cu criteriile Dallas - prezenţa genomului evidenţiat prin PCR sau hibridizare in situ

Astfel, boala poate fi etichetată ca[11]:

- *miocardită acută (activă)* - formă cu debut indistinct, compromitere moderată cardio-

vasculară şi deseori cu vindecare incompletă. Este prezentă histologie inflamatorie activă;

- *miocardita fulminantă-* cu debut caracteristic, dramatic, cu evoluţie fie spre vindecare completă (cel mai frecvent), fie spre deteriorare progresivă. Histologic-multiple focare inflamatorii;

- *miocardită cronică* care poate fi, la rândul ei, activă, cu disfuncţie cardiacă moderată şi fiziologie de tip restrictiv sau persistentă, adesea fără compromiterea funcţei cardiace - cu inflamaţie la limită, cronică, la care se poate adăuga fibroză.

Alte tipuri de miocardită cu importanţă clinică sunt:

- *Boala Chagas,* cauzată de infecţia cu *Trypanosoma cruzi,* este una dintre cele mai frecvente cauze de cardiomiopatie dilatativă, cel mai adesea în zonele geografice unde este endemică (în special ţările din America de Sud). Afecţiunea are trei faze: acută, latentă şi cronică. Faza acută este simptomatică doar la 10% dintre pacienţi, cu febră, mialgii, hepatosplenomegalie, miocardită cu insuficienţă cardiacă congestivă, pericardită cu revărsat, meningoencefalită. Decesul survine în 10% din cazuri, însă majoritatea pacienţilor depăşesc această fază. Faza latentă este, în general, asimptomatică. Cardiomiopatia dilatativă survine în 30% din cazuri. În faza cronică, cardiomiopatia dilatativă afectează toate cavităţile cordului, în principal cele drepte, se dezvoltă anevrisme apicale şi tromboze la nivel apical VS, VD sau în atriul drept. Clinic, această fază se manifestă prin dureri toracice de tip anginos, insuficienţă cardiacă predominant dreaptă, tulburări de conducere şi moarte subită. Decesul se poate produce prin insuficienţă de pompă sau aritmii. Electrocardiograma evidenţiază, cel mai frecvent, bloc de ramură dreaptă, bloc fascicular antero-superior, fibrilaţie atrială şi extrasistole ventriculare. Aspectul ecocardiografic tipic este hipokinezia peretelui posterior al ventriculului stâng, cu păstrarea motilităţii septului interventricular şi existenţa anevrismului apical. Este nevoie de diagnosticul serologic pentru identificarea prezenţei parazitului[8]. La evaluarea histologică, se observă leziuni ale nervilor cardiaci, cu denervare parasimpatică. Au fost identificaţi o serie de factori clinici predictivi ai prognosticului negativ în boala Chagas: clasa NYHA llI sau IV, cardiomegalia, tulburările de cinetică segmentară sau globală evidenţiate ecocardiografic, tahicardie ventriculară nesusţinută la monitorizarea Holter ECG, hipovoltaj QRS, sexul masculin[25]. Tratamentul cu beta-blocante poate fi util la pacienţii cu boală Chagas. De asemenea, în fazele precoce ale bolii se poate administra captopril. Amiodarona este eficientă în controlul aritmiilor ventriculare, efectul asupra supravieţuirii nefiind însă cunoscut.

- *Miocardita eozinofilică* poate avea forma miocarditei eozinofilice alergice, a asocierii cu eozinofilia sistemică (endocardita Loffler) şi endocardita fulminantă necrotică. Ultima necesită imunoterapie medicală agresivă şi eventual suport mecanic [11].

- *Sarcoidoza cardiacă.* Mai puţin de 10% din pacienţii cu sarcoidoză pulmonară sau sistemică au interesare cardiacă. Complicaţiile de temut sunt blocul complet atrio-ventricular, tahicardiile ventriculare şi cardiomiopatia dilatativă. Pacienţii cu astfel de complicaţii vor primi steroizi.

- *Miocardita cu celule gigante.* Se poate asocia cu miastenia gravis, timomul, boala Crohn. Terapia cu imunosupresive este utilă. Dacă nu răspund la tratament, bolnavii vor fi luaţi în calcul pentru transplant de cord.

- *Cardita Lyme.* Se caracterizează printr-un „rash" de tip eritem migrator şi simptome de „gripă" urmate de artrită, cardită şi simptome neurologice. Se manifestă cardiac prin bloc atrio-ventricular. Terapia antibiotică se recomandă în boala Lyme.

- *Miocardita peripartum* sau *post-partum* este adesea tratată cu steroizi, deşi eficacitatea acestora nu a fost probată. Dacă insuficienţa cardiacă persistă, se recomandă transplantul de cord. După tratament, sarcina se poate repeta.

- *Miocardita viral negativă-nu* este rară. Tratamentul cu prednison şi azatioprină ameliorează dimensiunile şi performanţa VS.

Cea mai importantă în momentul actual este terapia prin vaccinare. Aceasta ar reduce incidenţa cardiomiopatiei dilatative în lume.

PROGNOSTIC

Prognosticul pacienţilor cu miocardită acută diferă în funcţie de forma clinică şi gradul de disfuncţie ventriculară stângă.

Pacienţii cu miocardită şi pericardită acută sau durere toracică sugerând un sindrom coronarian acut, au funcţia ventriculară stângă normală sau aproape normală, putând fi însă posibile recurenţele [11].

În cazul cardiomiopatiilor dilatative, riscul de deces sau transplant cardiac este mai mare. Factorii nefavorabili pentru supravieţuire sunt disfuncţia ventriculară stângă sau dreaptă şi hipertensiunea pulmonară. Disfuncţia biventriculară la prezentare a fost raportată ca fiind principalul predictor de deces sau de necesitate a transplantului cardiac. Miocardita fulminantă de etiologie necunoscută este mai frecventă la copii şi nou-născuţi şi are prognostic prost. Studiile au arătat faptul că miocardita cu celule gigante are prognosticul cel mai nefavorabil.

Persisteţa viremiei în biopsia miocardică a fost asociată cu disfuncţie ventriculară, iar negativarea genomului viral cu ameliorarea funcţiei ventriculare şi prognostic bun pe IO ani.

Prezenţa inflamaţiei evidenţiată prin metode imunohistologice, fără prezenţa genomului viral, a fost considerată un factor de predicţie independent al supravieţuirii.

Alţi factori nefavorabili pentru prognosticul miocarditei sunt: vârsta foarte tânără sau înaintată; prezentarea cu sincopă; alungire a complexului QRS, voltaj scăzut, fibrilaţie atrială pe ECG; fracţia de ejecţie redusă la ecocardiografie; şi/sau etiologiile specifice.

TRATAMENT

Tratamentul pacienţilor cu miocardită acută are ca scop vindecarea bolii inflamatorii şi ameliorarea funcţiei cardiace, tratamentul tulburărilor de ritm, prevenirea morţii subite. Tratamentul de primă intenţie la pacienţii cu miocardită acută şi insuficienţă cardiacă este centrat pe susţinerea funcţiei ventriculare; o proporţie redusă vor avea nevoie de suport hemodinamic, de la medicaţia vasopresoare la balonul de contrapulsaţie şi dispozitivele de susţinere ventriculară. La pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă şi insuficienţă cardiacă, tratamentul recomandat de ghiduri este cel al insuficienţei cardiace acute[26].

Farmacoterapia standard este eficientă în insuficienţa cardiacă acută din miocardită, cu toate că trialuri în care să fie incluşi pacienţi numai cu miocardită acută nu au fost realizate.

Recomandări generale

Bolnavii vor fi urmăriţi în spital, preferabil în arii de monitorizare intensivă cardiovasculară. Vor respecta repausul în perioada acută şi li se va recomanda evitarea eforturilor semnificative în următoarele luni.

Tratamentul medicamentos al insuficienţei cardiace din miocardită cuprinde inhibitori de enzimă de conversie (lECA-care au şi proprietăţi antiinflamatoare) sau antagonişti ai receptorilor de angiotensină ll (sartani), beta-blocante (care ar fi benefice şi prin reducerea expresiei genelor citokinelor în miocard), diuretice, eventual vasodilatatoare (ca nitroglicerină sau nesiritid). Digitalicele vor fi administrate cu prudenţă, putând fi proaritmice în condiţiile miocarditei.

Tratamentul de rutină al miocarditei acute uşoare sau moderate, cu terapie imunosupresivă nu este recomandată la adulţi, de la această regulă făcând excepţie pacienţii cu miocardită cu celule gigante, sarcoidoza cardiacă, miocardita eozinofilică şi miocardita din cadrul bolilor inflamatorii de ţesut conjunctiv. Trata-

mentul infecţiei virale poate fi util în managementul post-transplant la copii[1, 24].

Dovezile privind terapia imunosupresoare la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă sunt contradictorii, fiind necesare în continuare studii mari multicentrice pentru a evalua clar rolul imunosupresiei în scăderea mortalităţii şi a spitalizării la această populaţie[11].

Tratamentul imunosupresor recomandat în miocardita acută este cu prednison 1,25 mg/kg pe zi, scăzând cu 0,15 mg/kg pe zi într-o lună. Tratamentul antiviral include aciclovir, ganciclovir, foscarnet şi amantadină. Medicaţia imunomodulatoare cuprinde afereza imunoadsorbtivă, interferon, globuline imune, pentoxifilină şi citochine (de exemplu: interleukina 6).

Tratamentul anticoagulant va fi administrat bolnavilor cu dilataţii anevrismale şi tromboze (ca în boala Chagas), la cei cu fibrilaţie atrială şi la episoadele embolice.

În cazul necesităţii transplantului cardiac, acesta se va efectua cât mai departe de perioada infecţios-inflamatorie activă.

Tratamentul aritmii/or ventriculare sau al blocurilor de grad înalt cauzate de miocardita acută necesită monitorizare ECG în secţii de terapie intensivă. De obicei, aritmiile dispar după câteva săptămâni. Tratamentul include amiodaronă, sotalol şi, uneori, implantare de cardiodefibrilator, chiar dacă inflamaţia activă este prezentă[11]. Semnificaţia prognostică şi tratamentul aritmiilor ventriculare nesusţinute în miocardita acută nu au fost evaluate sistematic.

Tratamentul cu AINS este de evitat în faza acută, putând împiedica vindecarea miocardului şi chiar exacerba procesul inflamator, crescând astfel mortalitatea.

Vaccinarea antivirală - gândită ca terapie preventivă, ar putea avea succes dacă se adresează (ca şi tratament antiviral) specific virusurilor curente, deoarece virusurile detectate în cord au suferit schimbări (de la o domi-nanţă a enterovirusurilor în anii 1980 la adenovirusuri în 1990 şi apoi parvovirus B 19 şi herpevirusul 6 uman)[8, 10].

S-au mai folosit în scop terapeutic agenţi fizici adiţionali (radiaţiile, hipotermia, şocul cald[11]), fără argumente clare în acest moment. Urmărirea bolnavilor cu miocardită va continua şi după perioada acută, deoarece inflamaţia cronică persistentă poate duce la cardiomiopatie dilatativă. Iniţial, bolnavii vor fi revăzuţi clinic şi ecografic la 1-3 luni, iar recomandările privind activitatea fizică şi medicaţia se vor adapta după evoluţia bolii.

BIBLIOGRAFIE

I. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European heart journal. 2013; 34: 2636-48, 48a-48d.
2. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie- ediţia a II-a. Editura Academiei Române. 2017; Miocardita: 383-94.
3. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology. 2012; 21: 245-74.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinica! Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006; 113: 1807-16.
5. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. 2007; 29: 270-6.
6. Cooper L KK. Miocarditis Braunwald's Heart Disease 2018: 1623-1626; Elsevier.

7. Camm J LT, Serruys P. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Blackwell Publishing 2006: 453-51 O.
8. Lui P SH. Myocarditis in Braunwald's Heart Disease. Saunders. 2008: 1775-1792; 8th edition.
9. Gritlin 13 TE. Manual of cardiovascular medicine Kluwer Lippincott, 3th edition. 2009: 151-160.
IO. Cooper LT, Jr. Myocarditis. The New England journal of medicine. 2009; 360: 1526-38.
11. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, et al. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. Current drug safety. 2012; 7: 55-62.
12. Elamm C, Fairweather D and Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. Heart. 2012; 98: 835.
13. E. T. Textbook of cardiovascular medicine. Lippincott Williams Wilkins. 2007: 656-668.
14. Venteo L, Bourlet T, Renois F, et al. Enterovirus-related activation of the cardiomyocyte mitochondrial apoptotic pathway in patients with acute myocarditis. European heart journal. 2010; 31: 728-36.
15. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. Circulation. 2000; 101: 231-4.
16. Warrel D CT, Firth J, Dwight J Oxford Textbook of Medicine:Cardiovascular Disorders Oxford. 2016: 249-255.
17. Di Bella G, Coglitore S, Zimbalatti C, et al. Strain Doppler echocardiography can identify longitudinal myocardial dysfunction derived from edema in acute myocarditis. International journal of cardiology. 2008; 126: 279-80.
18. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. Journal of the American College of Cardiology. 2000; 36: 227-32.
19. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular diseasc: a scientifie statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2007; 50: 1914-31.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for thc Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinica! Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2016; 134: e282-93.
21. Di Bella G, Coglitore S, Zimbalatti C, et al. Strain Doppler echocardiography can identify longitudinal myocardial dysfunction derived from edema in acute myocarditis. *Jnternational journal of cardiology.* 2008; 126: 279-80.
22. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *Journal of the American Co/lege of Cardiology.* 2000; 36: 227-32.
23. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Co/lege of Cardiology.* 2007; 50: 1914-3 I.

CAPITOLUL

28

Cardiomiopatiile dilatative

Definiţie 581
Epidemiologie 583
Etiopatogenie 583
Genetică 584
Anatomie patologică 585
Diagnostic 585
Tablou clinic 585
Investigaţii paraclinice 586
Tratament 590
Evoluţie şi prognostic 590
Forme specifice de cardiomiopatie dilatativă nonfamilială 591
Bibliografie 593

DEFINIŢIE

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) este cardiomiopatia caracterizată prin prezenţa dilatării ventriculului stâng (VS) sau biventriculare, însoţită de disfuncţia sistolică a VS, în absenţa condiţiilor anormale de supraîncărcare de presiune sau volum (hipertensiune arterială, valvulopatii) sau a bolii coronariene care ar putea explica disfuncţia sistolică globală [1].

Dilatarea ventriculului stâng este definită ca un volum sau diametru telediastolic al ventriculului stâng mai mare decât dublul deviaţiei standard conform nomogramelor aflate în uz corectate după suprafaţa corporală şi vârstă sau suprafaţa corporală şi sex. Disfuncţia sistolică este definită ca prezenţa unei fracţii de ejecţie a ventriculului stâng anormale evidenţiată prin două metode imagistice independente sau prin aceeaşi metodă imagistică, dar la două examinări distincte (sunt de preferat ecocardiografia sau rezonanţa magnetică cardiacă).

Clasificările recente consideră cardiomiopatia dilatativă drept CMD *primară* - parte a unei game largi de afecţiuni cardiace genetice, dobândite sau mixte - sau *secundară* - aspect de CMD apărut în contextul unor afecţiuni sistemice, de exemplu infiltrative sau autoimune[2]. Din altă perspectivă a clasificării, CMD se poate împărţi în formă *familială* şi *non-familială* (Tabelul I). La aproximativ 30% dintre pacienţii cu CMD complet investigaţi - etiologia rămâne neidentificată, iar CMD este considerată idiopatică, însă se consideră că multe dintre cazurile aşa-zis idiopatice se datorează unor defecte genetice sau factori de mediu încă neidentificaţi la momentul diagnosticării[3].

În ultimii ani au fost recunoscute mai multe limite ale definiţiei actuale. În primul rând, trebuie ţinut cont că mai ales în formele familiale există o expresie cardiacă întârziată sau incompletă, ceea ce face ca mulţi pacienţi purtători ai mutaţiei genetice să aibă o expresie fenotipică intermediară ce nu întruneşte cn-

teriile clasice ale definiţiei bolii, fiind totuşi necesară urmărirea lor în timp deoarece boala se dezvoltă cu o progresie variabilă. De asemenea, fie disfuncţia sistolică de ventricul stâng, fie dilatarea ventriculului stâng, pot fi discrete sau chiar absente în anumite cazuri în ciuda modificărilor evidenţiate la rezonanţa magnetică cardiacă sau biopsia endomiocardică. Toate aceste argumente au făcut ca definiţia cardiomiopatiei dilatative să fie revizuită în 2016 de către Grupul de Lucru pentru Boli Miocardice şi Pericardice al Societăţii Europene de Cardiologie[4] (Tabelul 1).

În multe cazuri, de exemplu la purtătorii mutaţiei genetice sau cei la care se decelează anticorpi anti-proteine cardiace, există o fază preclinică, fără expresie cardiacă, care ulterior progresează către anomalii cardiace uşoare, precum dilatarea izolată de ventricul stâng (prezentă la 25% dintre rudele pacienţilor cu cardiomiopatie dilatativă familială şi care prezice apariţia fenotipului complet în următorii ani) sau anomalii aritmice (prezente în faza precoce la cei cu anomalii genetice, precum laminina A/C sau bolile neuromusculare)5. De aceea, s-a considerat necesară crearea unei noi categorii, numită *cardiomiopatie nondilatativă hipokinetică,* definită ca o disfuncţie sistolică globală de VS sau biventriculară fără dilatare (fracţie de ejecţie ventricul stâng <45%) în absenţa condiţiilor anormale de supraîncărcare de presiune sau volum şi a bolii coronariene[4].

TABELUL I. **Clasificarea cardiomiopatiei dilatative (modificat după [11 şi [31)**

Forma familială	Forma non-familială
• Forma familială, defect genetic cunoscut o Mutaţii ale genelor ce codifică proteinele sarcomerice *Actina* *Lanţul greu al β miozinei* *Proteina C de legare a miozinei cardiace* *Troponina cardiacă T* *Troponina cardiacă I* *a-tropomiozina* *Titina* *Lanţul greu al a miozinei* *a-actinina-2* o Mutaţii ale genelor ce codifică proteine din banda Z Proteina LIM musculară Gena TCAP (codifică teletonina) o Mutaţii ale genelor citoscheletale *Distroflna* *Desmina* *Metavincu/ina* *Complexul sarcoglicanilor (8-, /3-sarcoglican)* *CRYAB* *Epicardină* o Mutaţii ale genelor ce codifică structuri ale membranei nucleare *Laminina AIC* *Emerina* o Mutaţii ale genelor ce codifică proteinele discului intercalar o Citopatie mitocondrială • Forma familială, defect genetic necunoscut	• Cardiomiopatie miocardită (infecţioasă, toxică, imună) • Cardiomiopatia asociată persistenţei virale • Cardiomiopatia toxic-medicamentoasă (de exemplu, antracicline) • Cardiomiopatia peripartum • Afecţiuni endocrine • Cardiomiopatie nutriţională - tiamină, carnitină, seleniu, hipofosfatemie, hipocalcemie • Cardiomiopatie alcoolică • Cardiomiopatie tahiaritmică • Cardiomiopatia din faza cronică a bolii Kawasaki • Cardiomiopatia din hipereozinofilie (sindromul Churg Strauss)

În cazul rudelor de gradul I, prezenţa CMD se poate stabili pe baza unor criterii majore şi minore (Tabelul II)4, fiind extrem de importantă construcţia unui pedigree complet al familiei.

TABELUL II. **Criterii diagnostice pentru CMD pentru rudele de gradul** I **ale pacienţilor cu** CMD [preluat după (4)]

Criterii ma_jore	Criterii minore
1. Scădere neexplicată a fracţiei de ejecţie a VS :S50% dar >45% *2.* Creşterea volumului sau diametrului telediastolic VS >2x deviaţia standard conform nomogramelor aflate în uz	*1.* Bloc complet de ramură stângă sau bloc atrioventricular grad I (PR >200 m/sec) sau de grad mai înalt *2.* Aritmii ventriculare neexplicate (>100 extrasistole ventriculare pe oră

	sau tahicardie ventriculară nesusţinută, 23 bătăi la o frecvenţă 120 bătăi/minut) 3. Anomalii de cinetică segmentară VS în absenţa tulburărilor de conducere intraventriculară 4. Prezenţa captării tardive a gadoliniului de cauză nonischemică la rezonanţă magnetică cardiacă 5. Prezenţa anomaliilor miocardice de cauză non-ischemică la biopsia endo-miocardică (inflamaţie, necroză şi/sau fibroză) 6. Prezenţa anticorpilor anticardiaci specifici
Diagnostic definit: întruneşte criteriile de cardiomiopatie dilatativă sau cardiomiopatie nondilatativă hipokinetică **Diagnostic probabil:** un criteriu major + un criteriu minor sau un criteriu major + purtător al aceleiaşi mutaţii genetice identificată la pacient **Diagnostic posibil:** 2 criterii minore sau un criteriu minor + purtător al aceleiaşi mutaţii genetice identificată la pacient sau un criteriu major şi fără criterii mmore sau date genetice	

În consecinţă, forma familială a CMD este diagnosticată fie când unul sau mai mulţi indivizi (rude de gradul I sau II) au criterii de diagnostic definit pentru CMD sau cardiomiopatie nondilatativă hipokinetică, sau, în absenţa unui pacient index care să întrunească criteriile de diagnostic pentru CMD, dacă există o rudă de grad I cu moarte subită <50 de ani şi la autopsia căreia se decelează cardiomiopatie dilatativă4.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalenţa CMD în populaţia generală nu este complet cunoscută. Afecţiunea apare la orice vârstă, indiferent de sexul pacientului sau de originea etnică. La adulţi, CMD se întâineşte mai frecvent la bărbaţi decât la feme4 prevalenţa este de 1 caz la 2500 persoane, iar incidenţa de 7/100.000/an. La copii, incidenţa este de 0,57/100.000/an, fiind mai mare la băieţi, la copiii de rasă neagră comparativ cu rasa caucaziană şi la sugari comparativ cu copiii peste 1 an. Se consideră că două treimi dintre copiii cu CMD au CMD idiopatică[2].

ETIOPATOGENIE

Considerată mult timp o afecţiune idiopatică sau sporadică, în prezent se consideră că CMD este transmisă *genetic* în 30-40% din cazuri. Alţi factori patogenici sunt *factorii infecţioşi* (miocardita virală, bacteriană, fungică, produsă de paraziţi, ricketsii şi spirochete), *autoimuni, toxici* (medicamente, alcool), *nutriţionali* (deficit de tiamină, carnitină etc), *endocrini.*

Cel mai tipic, în prezenţa disfuncţiei cardiace şi fenomenelor de insuficienţă cardiacă cu instalare recentă, eventual bruscă, se ia în discuţie *miocardita* ca principală ipoteză etiologică. Importanţa prognostică rezidă în faptul că aproximativ 50% din pacienţii cu miocardită activă la prezentare au o ameliorare semnificativă în următoarele 6-12 luni utilizând terapia standard a insuficienţei cardiace[5].

CMD *familială* apare în 30-48% din cazuri[2], calea de transmitere a defectului genetic fiind în principal autozornal-dominantă, dar şi X-linkată, autozomal-recesivă şi mitocondrială. La diagnosticarea unui caz de CMD, se recomandă obţinerea antecedentelor heredocolaterale (cel mai bine construirea unui pedigree complet) pentru identificarea unui posibil mod de transmitere genetică şi screening-ul clinic al rudelor de gradul I. Prevalenţa CMD familiale poate fi subestimată din cauza expresiei bolii frecvent incomplete la membrii familiei, a penetranţei variabile şi dependente de vârstă.

GENETICĂ

Genele implicate în apariţia CMD codifică două subgrupuri principale de proteine: proteinele *sarcomerice* şi proteinele *citoscheletice.* Dintre genele ce codifică proteine sarcomerice, cea mai frecventă mutaţie se găseşte la nivelul titinei (15-25% din cazurile genetice), iar o parte din genele responsabile de apariţia cardiomiopatiei hipertrofice sunt implicate şi în apariţia CMD (incluzând genele ce codifică sinteza lanţului greu al 13-miozinei, proteinei C de legare a miozinei, actinei, a-tropomiozinei şi troponinelor cardiace T şi C). Proteinele citoscheletice identificate până în prezent includ distrofina, desmina, laminina A/C, o-sarcoglicanul, 13-sarcoglicanul şi metavinculina. Alte defecte genetice raportate sunt la nivelul genelor ce codifică sinteza fosfolambanului, tafazinei (Tabel ul III).

Dintre formele de CMD cu *transmitere X-linkată,* cel mai bine descrisă a fost CMD X-linkată ce apare la adolescenţi şi adulţi tineri în jurul vârstei de 20 ani, cu progresie rapidă de la insuficienţă cardiacă la deces, asociată cu defect funcţional al genei ce codifică distrofina, proteină a cărei expresie este sever redusă (distrofia Becker) sau absentă (distrofia Duchenne) în această formă de boală. Există şi forme particulare cu afectare musculară scheletală absentă, denumite generic cardiomiopatie X-linkată (mutaţii localizate specific în gena distrofinei). La aceşti pacienţi este crescut nivelul seric al izoformei musculare a creatinkinazei. Femeile purtătoare ale defectului genetic pot dezvolta o formă uşoară-moderată de CMD în decada a cincea de viaţă, cu progresie lentă. Aproape toţi aceşti pacienţi dezvoltă cardiomiopatie dilatativă înaintea vârstei de 2l ani2, 6

Sindromul Barth este diagnosticat la copii de sex masculin cu insuficienţă cardiacă asociată cu neutropenie (ciclică) şi acidurie 3-metilglutaconică, corelate cu disfuncţie mitocondrială şi datorate unor mutaţii de la nivelul genei tafazinei (TAZ). Aceşti pacienţi prezintă frecvent aritmii, iar clinic au simptome de insuficienţă cardiacă, sincopă sau moarte subită, acidoză sau complicaţii infecţioase[2].

TABELUL III. **Defectele genetice în cardiomiopatia dilatativă în funcţie de localizarea cromozomială** (modificat după 2, 3)

Gena	Proteina	Prevalenţa (%)
Proteine sarcomerice		
MYH7	Myosin heavy chain, cardiac musele beta isoform	3-4
MYBPC3	Myosin-binding protein C, cardiac	2-4
TNNT2	Troponin T, muşchi cardiac	2-3
TNNI3	Troponin I, muşchi cardiac	<1
TNNCI	Troponin C, muşchi cardiac şi scheletic	
TPM I	Tropomyosin I lanţ alpha	<1-4
ACTCI	Actin, alpha cardiac musele 1	<I
TTN	Titina	15-25
Proteine citoskeletale		
DES	Desmina	<1
DMD	Distrofina	
LAMA-4	Laminina alfa4	
Nucleu		
LMNA	Lamina A/C	5-6
RBM20	RNA-binding motif protein 20	2
EMD	Emerina	<1
-Canale ionice		
SCN5A	Sodium channel voltage-gated type V, alpha subunit	2
PLN	Fosfolamban	1-2
Altele		
BAG3	BCL2-associated athanogene 3	2
DMPK	Dystrophia myotonica protein kinase	
Proteine sarcomerlce		
TAZ	Tafazzin	

Existenţa formelor genetice de CMD trebuie să atragă atenţia asupra căutării active a acestei etiologii şi a practicării unui screening

familial sistematic la toate rudele de gradul I (părinţi, fraţi, copii) – acesta permite depistarea precoce a bolii şi instituirea unui tratament mai eficient.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

La examenul macroscopic cardiac în CMD, se remarcă dilatarea cavităţilor şi, cel mai adesea, creşterea grosimii parietale ca urmare a hipertrofiei miocitelor ce însoţeşte această afecţiune alături de fibroză. Creşterea grosimii parietale este rezultatul unui mecanism compensator care încearcă reducerea stresului parietal şi remodelarea suplimentară a cavităţilor. În formele severe cu evoluţie îndelungată, grosimea parietală scade. Aspectul valvelor cardiace este de obicei normal, dar frecvent apare dilatarea inelelor valvulare ca urmare a dilatării cavităţilor. La nivelul apexului ventricular pot exista trombi intracavitari. Circulaţia coronariană este în cele mai multe cazuri normală, dar uneori pot fi prezente leziuni coronariene sub limita semnificaţiei (prezenţa stenozelor coronarelor epicardice peste 70% defineşte afectarea cardiacă de etiologie ischemică)[3].

La examenul microscopic se decelează hipertrofie miocitară şi fibroză interstiţială în diferite grade (Figura I). Cel mai frecvent, fibroza se dispune la nivelul stratului subendocardic al ventriculului stâng, dar poate fi prezentă şi în întregul strat miocardic, cu distribuţie interstiţială sau perivasculară[3].

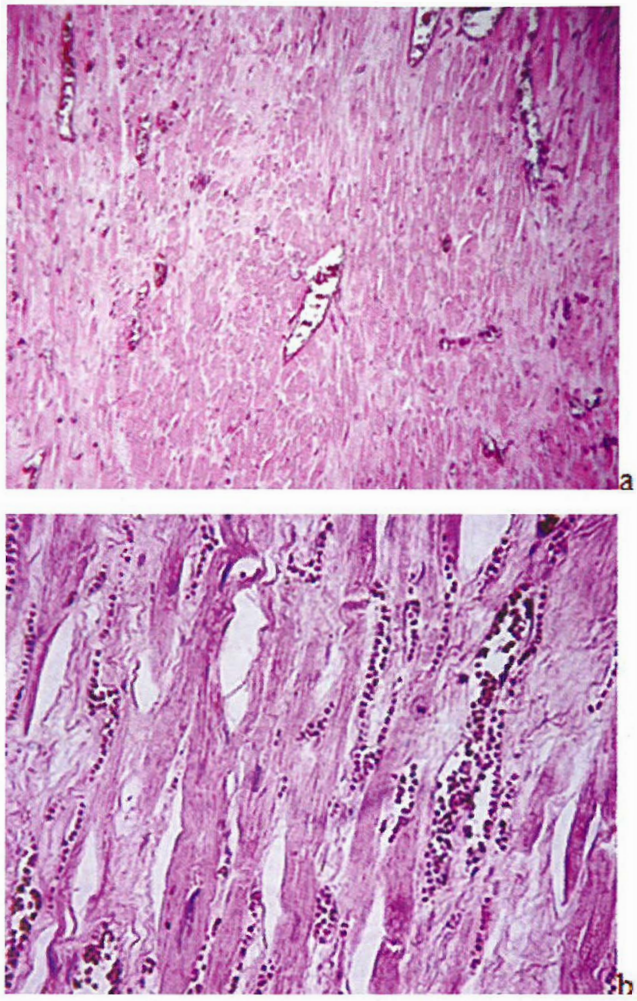


Figura 1 (a şi b). - Imagine de microscopie optică în cardiomiopatia dilatativă: se remarcă fibre miocardice de dimensiuni variabile şi tinctorialitate diferită; fibroză difuză, extinsă, ce înlocuieşte focal fibrele miocardice, proliferare de celule adipoase, precum şi capilare dilatate şi hiperemiate (din colecţia dr. V. Herlea, reprodusă după [6]).

DIAGNOSTIC

TABLOU CLINIC

Simptomatologia pacienţilor cu CMD este similară cu a pacienţilor cu *insuficienţă cardiacă* de orice etiologie. Simptomele cele mai frecvente sunt simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă cu dispnee, fatigabilitate, edeme periferice. Pot fi prezente palpitaţii (expresie a aritmiilor ventriculare sau fibrilaţiei atriale asociate). Disconfortul abdominal şi anorexia se întâlnesc adesea în stadiile avansate ale bolii din cauza hepatomegaliei sau edemului de la nivel intestinal. Complicaţiile tromboembolice sistemice (cu punct de plecare atrial sau ventricular) sau pulmonare apar frecvent în stadiile avansate[3].

La ***examenul fizic,*** principalele elemente decelate pot fi zgomote cardiace III şi IV, cu

apanţia galopului, tahicardie sau ritm cardiac neregulat, raluri subcrepitante bazal bilateral, edeme periferice, hepatomegalie, jugulare turgescente, suflu sistolic de regurgitare mitrală şi tricuspidiană.

Există semne şi simptome care pot sugera o anumită etiologie, identificarea acestora fiind de o mare importanţă deoarece va direcţiona algoritmul de diagnostic către decelarea acelei etiologii specifice[6, 7], de exemplu:

- deficit intelectual: distrofinopatii, boli mitocondriale, distrofia miotonică;
- surditate neurosenzorială: boli mitocondriale;
- tulburări vizuale: distrofia miotonică tip 2, CRYAB (ambele putând da cataractă);
- tulburări de mers, postură: distrofinopatii, miopatia miofibrilară, distrofie miotonică;
- slăbiciune musculară: distrofinopatii, laminopatii, desminopatii;
- ptoza palpebrală: bolile mitocondriale;
- hiperpigmentare tegumentară: hemocromatoza;
- keratoderma palmo-plantară: sindromul Carvajal.

INVESTIGAŢU PARACLINICE

Analizele de laborator

În afara unor investigaţii de laborator uzuale, necesare stratificării riscului şi urmăririi terapiei (exemple: funcţie renală, ionograma), se prescriu şi analize utile în determinarea unei etiologii posibile a CMD: creatinkinază (CK) (a cărei creştere persistentă sugerează boli neuromusculare), acidoza lactică (boli mitocondriale), fier, feritină şi capacitate legare transferină (hemocromatoză), investigaţii autoimune.

Peptidele natriuretice (BNP sau NT-proBNP) sunt biomarkeri eliberaţi de la nivel miocardic ca răspuns la stresul parietal. În insuficienţa cardiacă, au rol diagnostic (valori ale BNP peste 400 pg/ml şi ale NT-proBNP peste 2000 pg/ml), prognostic şi de monitorizare a tratamentului[8, 10, 11].

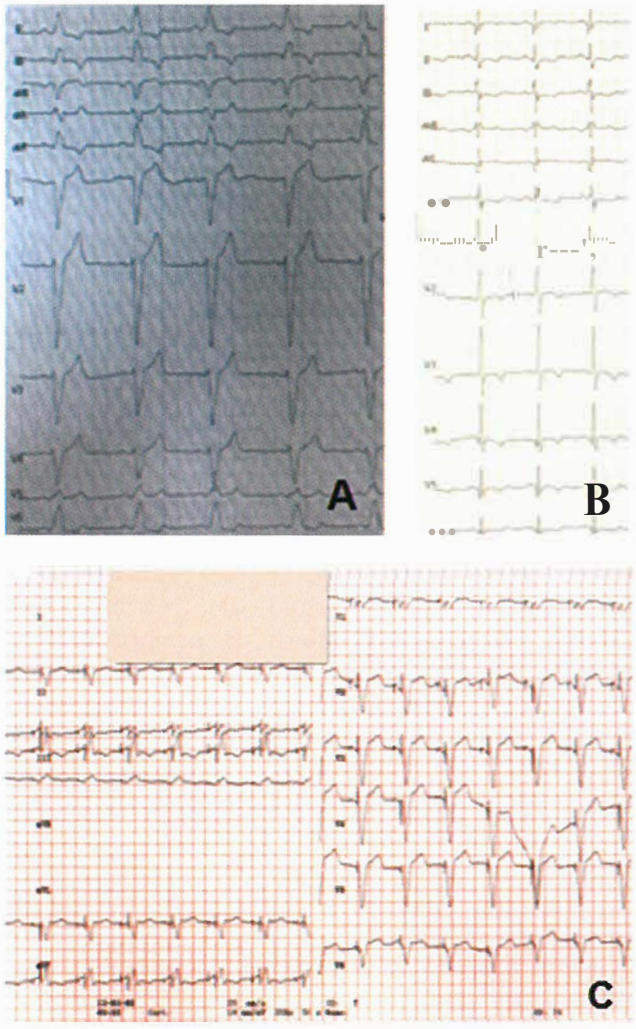


Figura 2. - Electrocardiograma; *A.* CMD idiopatică: ritm sinusal, suprasolicitare atrială stângă, bloc major de ramură stângă; *B.* CMD X-linkată: ritm sinusal, complex QRS fragmentat, cu tulburare de conducere intraventriculară, cu unde Q adânci în derivaţiile inferolaterale (DI, aVL, V4-V6), cu modificări de fază terminală în teritoriile inferioare şi anterolaterale şi undă R amplă (>S) în V1; *C.* CMD idiopatică, pacient resincronizat cardiac: ritm de stimulare atrială şi biventriculară; în derivaţia V6 sunt vizibile două spike-uri ventriculare.

Electrocardiograma

În general, electrocardiograma nu prezintă elemente specifice în CMD. Ea poate înregistra tahicardie sinusală sau aritmii (extrasistole ven-

triculare, fibrilaţie atrială). Se pot observa modificări ale complexului QRS cu progresie lentă a undei R, tulburări de conducere intraventriculară şi bloc de ramură stângă (Figura 2A). Blocul major de ramură stângă este de obicei martorul unei evoluţii îndelungate a bolii, cu implicaţii terapeutice (în vederea resincronizării cardiace) şi prognostice.

Se pot întâlni unde Q în diverse teritorii, în absenţa necrozei sau a leziunilor coronariene epicardice, la pacienţii cu grad mare de fibroză (Figura 2B). Se mai pot întâlni modificări nespecifice de ST-T; modificări ale undei P reflectând dilatarea atriului stâng.

Pacienţii cu CMD p t asocia modificări ECG sugestive pentru etiologie. Astfel, prezenţa tulburărilor de conducere atrioventriculară poate indica o laminopatie (mutaţia laminei A/C) sau boli neuromusculare. Microvoltajul difuz, împreună cu aspect de BRD şi inversarea undei T pot ridica susp1cmnea unei cardiomiopatii aritmogene cu implicare biventriculară.

Radiografia toracopulmonară

Radiografia poate contribui la diagnostic, evidenţiind cardiomegalie (Figura 3) şi redistribuţia circulaţiei pulmonare. În stadii avansate, se remarcă edem interstiţial şi alveolar, revărsate pleurale, dilatarea venelor tributare cordului drept3.

Ecocardiografia

Evaluarea ecocardiografică are un rol esenţial în diagnosticul şi urmărirea pacienţilor cu CMD. Permite evaluarea dimensiunilor cavităţilor, a funcţiei ventriculare, a consecinţelor hemodinamice, aducând elemente utile pentru stratificarea prognostică. Astfel, ecocardiografic se realizează[11]:

- evaluarea dimensiunilor şi funcţiei VS: evaluarea calitativă a funcţiei globale şi segmentare, determinarea cantitativă a diametrelor şi volumelor ventriculare telesistolice şi telediastolice (Figura 4), calcularea fracţiei de ejecţie *(prin examinare 2D),* determinarea Doppler a debitului cardiac (măsurători la nivelul valvei aortice), reducerea dp/dt pe anvelopa de regurgitare mitrală (valori sub 600 mmHg/s au valoare prognostică), creşterea indexului Tei peste 0,40 *(prin examinare Doppler),* evaluarea deformării miocardice prin tehnici de speckle-tracking; evaluarea prezenţei rezervei contractile a VS (prin *ecocardiografia de stres);* as-

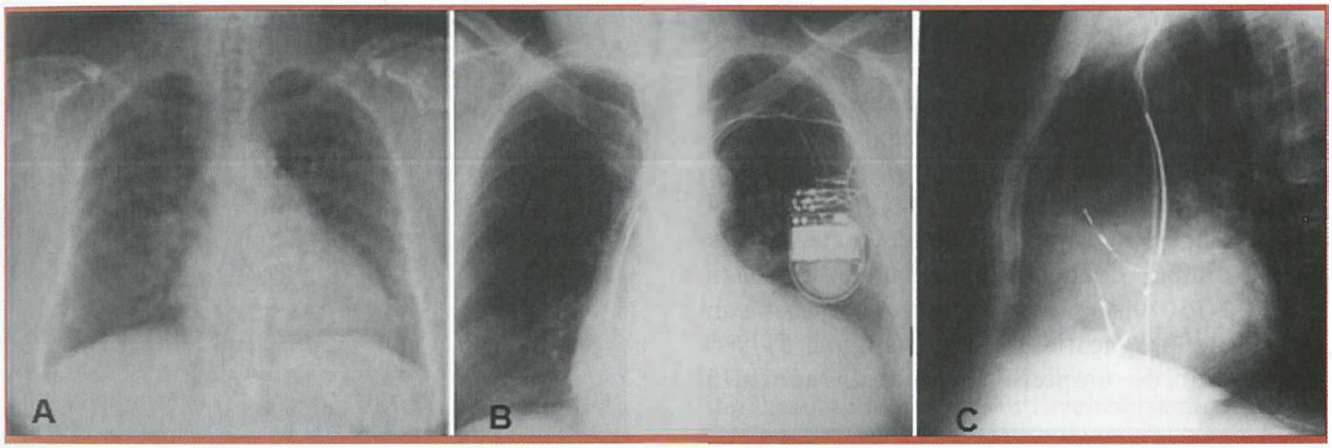


Figura 3. A. - Radiografie toraco-pulmonară, incidenţă postero-anterioară: cardiomegalie (indice cardiotoracic >0,5), arc inferior stâng alungit, semne de stază pulmonară. B. Radiografie toraco-pulmonară postero-anterioară: se vizualizează sondele şi dispozitivul de resincronizare şi defibrilare. C. Radiografie toraco-pulmonară de profil: cord mult mărit de volum prin ventriculul stâng; se vizualizează sondele pentru AD, sinus coronar, sonda defibrilatorului şi sonda pentru VD, rămasă de la prima instrumentare.

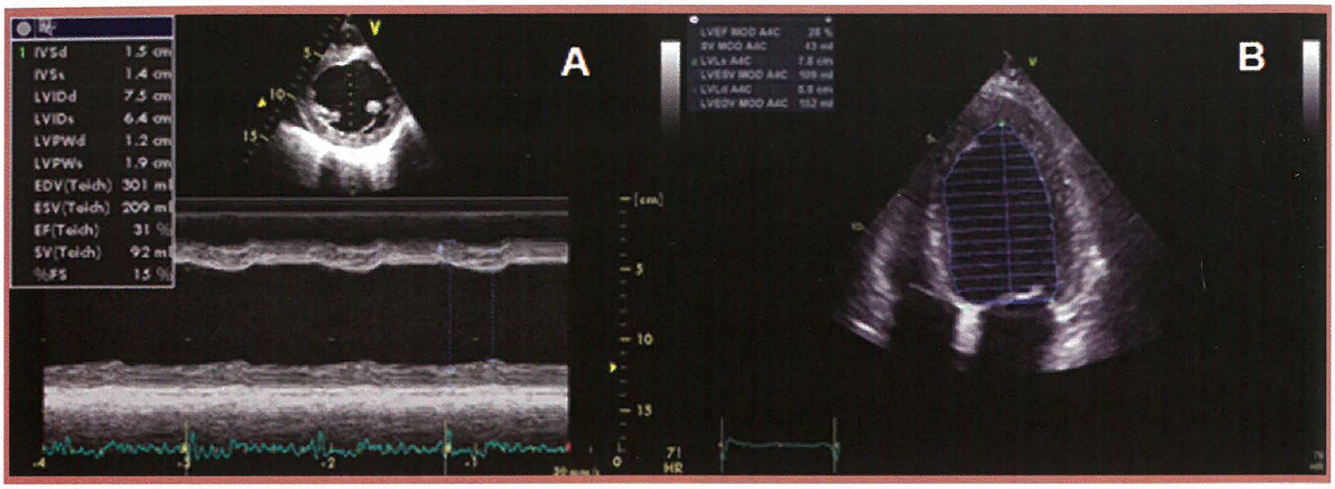


Figura 4. A. - Ecocardiografie transtoracică, secţiune parasternal ax scurt la nivelul muşchilor papilari, examinare mod M: creşterea diametrelor ventriculului stâng, disfuncţie sistolică ventricul stâng (fracţie de scurtare 15%). B. Evaluarea FEVS prin metoda Simpson din secţiune apicală 4 cavităţi.

pecte speciale legate de ventriculul stâng: prezenţa noncompactării miocardice;

- evaluarea dimensiunilor şi funcţiei ventriculului drept;

- evaluarea funcţiei diastolice (paternul restrictiv, timpul de decelerare a undei E scăzut sub 130-150 msec, paternul pseudonormal sunt factori de prognostic negativ) (Figura 5) şi a presiunilor de umplere (evaluarea raportului E/E', a fluxului venos pulmonar, a vitezei de propagare a fluxului Vp);

- decelarea şi evaluarea severităţii insuficienţei mitrale;

- evaluarea presiunii pulmonare;

- evidenţierea unor complicaţii: tromboză intracavitară, revărsat pericardic sau pleural.

De remarcat că ecocardiografia poate decela scăderea FEVS înainte de dilatarea VS (forma hipokinetică nondilatativă, în evoluţia precoce a bolii familiale sau în miocardită), precum şi modificări subtile precoce ale funcţiei sistolice prin tehnici de tipul Doppler miocardic sau evaluarea deformării miocardice.

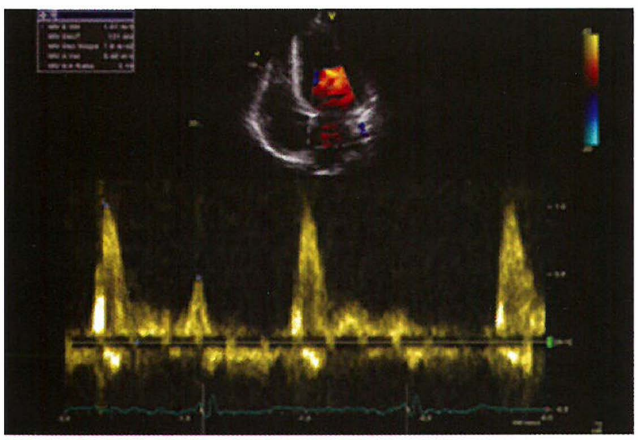


Figura 5. - Ecocardiografie transtoracică, secţiune apical 4 camere, examinare Doppler pulsat la nivel transmitral: patern restrictiv: E/A = 2,1; TDE 131 msec.

Rezonanţa magnetică cardiacă

Imagistica RM cardiacă a dobândit un rol important în evaluarea volumelor ventriculare, a fracţiei de ejecţie, a masei miocardice şi a cineticii parietale, reprezentând „standardul de aur" în această evaluare (Figura 6). Capacitatea de caracterizare tisulară aduce informaţii extrem de importante: edemul miocardic sugerează miocardita, captarea contrastului tardiv cu gadoliniu indică extensia fibrozei şi poate sugera etiologia CMD (captare tardivă subepicardică în formele postmiocarditice, parcelară

în sarcoidoză, inferolaterală extinsă în distrofii musculare). Extensia contrastului tardiv are implicaţii prognostice, fiind dovedită asocierea cu moartea subită cardiacă şi progresia către insuficienţă cardiacă avansată [12]. Secvenţa T2* se utilizează pentru a aprecia prezenţa depozitelor de fier în ţesuturi, fiind deci esenţială în suspiciunea de hemocromatoză cardiacă. Astfel, RM cardiacă are un rol semnificativ în diagnosticul diferenţial al unor tipuri particulare de cardiomiopatii (cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, fibroelastoza endocardică, miocardita, amiloidoza, sarcoidoza).

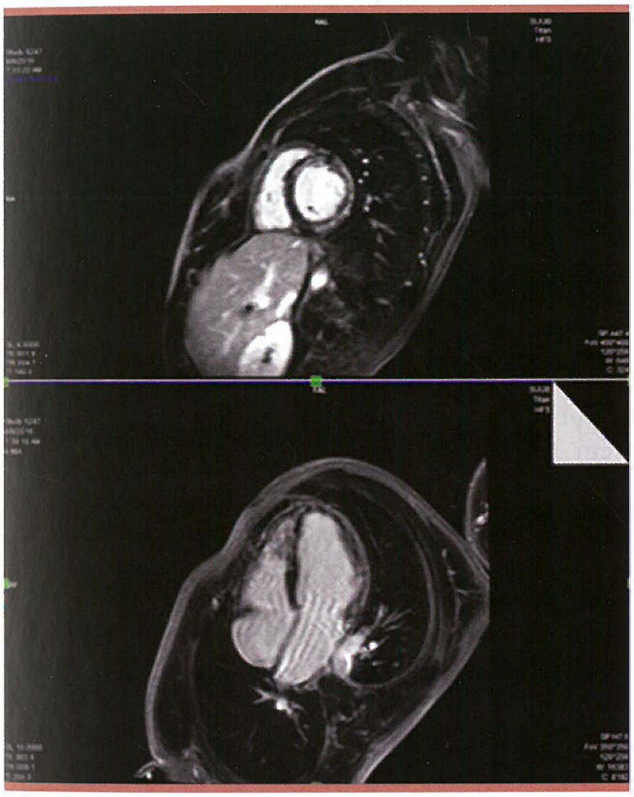


Figura 6. - Imagini RM cardiac secţiune ax scurt şi secţiune orizontală ax lung, care arată arii extinse de fibroză (late gadolinium enhancement) transmiocardic anterolateral şi inferolateral şi intramiocardic apical şi la nivelul septului interventricular la un pacient cu cardiomiopatie X-linkată, distrofie musculară Becker (reprodus după [13]).

Coronarografia şi cateterismul cardiac

Coronarografia este necesară pentru excluderea etiologiei ischemice a cardiomiopatiei dilatative, în special în prezenţa factorilor de risc cardiovasculari convenţionali sau a suspiciunii de anomalie coronariană. Investigaţia invazivă poate fi înlocuită de evaluarea angioCT coronariană.

Cateterismul cardiac drept şi stâng poate furniza informaţii suplimentare despre debitul cardiac, presiunile de umplere, presiunea capilară blocată, presiunea pulmonară, rezistenţa pulmonară. Este însă rareori necesar, fiind în general rezervat pentru indicaţia transplantului cardiac.

Testul de efort cardiopulmonar

Atunci când se poate efectua, testul de efort cardiopulmonar determină răspunsul cardiac la efortul fizic intens, fiind un factor predictiv de risc în CMD: V02 al pragului anaerobic (sub 11 ml/kg/min) şi eficienţa ventilatorie sunt predictori de mortalitate[6].

Monitorizarea Holter ECG

Monitorizarea pentru 24-48 ore a ritmului cardiac poate fi utilă atât la pacienţii asimptomatici, cât şi la cei ce acuză palpitaţii, lipotimii sau sincope. Se utilizează pentru depistarea tulburărilor de ritm (de exemplu, fibrilaţie atrială, tahicardie ventriculară nesusţinută sau sus-ţinută), sau de conducere (de exemplu, bloc atrioventricular de grad înalt intermitent).

Biopsia miocardică

Examinarea biopsiei miocardice poate evidenţia elemente histologice nespecifice, comune tuturor formelor de CMD (hipertrofia cardiomiocitelor, creşterea de volum a nucleilor, fibroză interstiţială), având indicaţii foarte restrânse. Poate fi utilă în anumite situaţii legate de identificarea formelor de miocardită limfocitară sau cu celule gigante (cu implicaţii prognostice şi de conduită terapeutică) cu completarea criteriilor Dallas (vezi capitolul *Miocardite);* mai rar, pentru a contribui la diag-

nosticul etiologic (sarcoidoză, hemocromatoză, laminopatie)[7]. De asemenea, tehnicile de hibridizare în situ permit detectarea persistenţei genomului viral şi diagnosticarea formelor de miocardită cronică.

TRATAMENT

În tratamentul pacienţilor cu CMD se aplică recomandările ghidurilor de insuficienţă cardiacă în funcţie de clasa funcţională a pacienţilor. În plus, se va apela la opţiuni terapeutice specifice potenţiale (tratament antiinflamator, antiviral sau imunomodulator în miocardită, tratament chelator în hemocromatoză, tratament cortizonic în sarcoidoză etc.).

Tratamentul medical cuprinde inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi/sau blocantele receptorilor de aldosteron; beta-blocante; antagoniştii de aldosteron; diuretice; preparatele digitalice; substanţele inotrop pozitive conform indicaţiilor. Tratamentul anticoagulant este indicat la pacienţii cu CMD şi fibrilaţie atrială, dar şi la pacienţii în ritm sinusal cu disfuncţie extrem de severă a ventriculului stâng dacă au trombi intracavitari.

Terapia de resincronizare poate fi considerată la pacienţii cu bloc de ramură stângă şi durata complexului QRS peste 120 msec, cu fenomene de insuficienţă cardiacă clasa III-IV refractare la terapia medicamentoasă şi fracţie de ejecţie a ventriculului stâng sub 35%.

Transplantul cardiac şi dispozitivele de asistare ventriculară reprezintă opţiuni terapeutice de ultimă instanţă la pacienţii cu CMD cu insuficienţă cardiacă în stadiul terminal, refractară la tratament farmacologic.

Cardiodefibrilatorul implantabil este indicat în prevenţia secundară a pacienţilor cu CMD şi moarte subită resuscitată; de asemenea, pare să fie superior tratamentului cu amiodaronă în prevenţia primară la aceşti pacienţi, aşa cum sugerează studiile COMPANION *(Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure)*[14] şi SCD-Heft *(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Tria/)*[15], în timp ce studiul AMIOVIRT *(Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia)*[16] nu a demonstrat diferenţe semnificative între tratamentul cu amiodaronă şi ICD în acest context.

Consilierea genetică este recomandată la pacienţii cu CMD familială şi la rudele acestora de gradul I. La rudele de gradul I asimptomatice ale pacienţilor cu CMD este recomandat screening-ul (ECG şi ecocardiografie).

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Prognosticul actual al CMD este net ameliorat, cu o rată de supravieţuire la 8 ani de aproximativ 87%[17]. Incidenţa anuală a evenimentelor cardiovasculare adverse majore este în jur de 2%, iar rata morţii subite cardiace este sub 0,5% pe an[7, 17]. Această ameliorare se datorează cel mai probabil depistării mai precoce şi terapiilor mai avansate ale insuficienţei cardiace. Identificarea şi intervenţiile adresate factorilor de prognostic modificabili sunt extrem de importante.

Printre factorii de prognostic nefavorabil în CMD se numără[2, 6]

- factori clinici: clasa NYHA III-IV, vârsta înaintată, tahicardia, ralurile pulmonare, consumul maxim de oxigen la efort scăzut;
- factori electrocardiografici: aritmiile ventriculare complexe, complexul QRS larg;
- factori biochimici: creşterea importantă a BNP/NT-proBNP, hiponatremia, creşterea acidului uric;
- factori ecocardiografici: fracţie de ejecţie a ventriculului stâng scăzută, dilatare importantă a ventriculului stâng, masa ventriculară stângă scăzută, patern restrictiv al funcţiei diastolice, presiunile de umplere crescute, regurgitarea mitrală moderată, rezerva contractilă

anormală, dilatarea sau disfuncţia ventriculară dreaptă.

FORME SPECIFICE DE CARDIOMIOPATIE DILATATIVĂ NON-FAMILIALĂ

Cardiomiopatia alcoolică este o formă de cardiomiopatie dilatativă care apare ca urmare a consumului îndelungat de alcool în exces. Această entitate este descrisă dinaintea identificării mecanismelor genetice în CMD; astăzi se consideră că este posibil ca alcoolul să demaşte o predispoziţie genetică pentru CMD, având în vedere că prevalenţa consumului excesiv de alcool o depăşeşte pe cea a cardiomiopatiei alcoolice. Efectele alcoolului sunt dependente de cantitate, riscul crescut de cardiomiopatie alcoolică se asociază cu consumul a peste 90 g alcool zilnic, timp de peste 5 ani, la femei fiind suficiente cantităţi mai mici de alcool[6].

Acţiunea alcoolului cu efecte negative la nivel cardiac se exercită prin: toxicitatea directă a alcoolului sau a metaboliţilor săi la nivel miocardic, deficitul nutriţional frecvent la alcoolici (deficit de tiamină) sau, mai rar, toxicitatea aditivilor din băuturile alcoolice (de exemplu, cobaltul din unele beri)[3]. Mecanismele celulare şi moleculare prin care alcoolul induce apariţia cardiomiopatiei alcoolice sunt apoptoza miocitelor cardiace indusă de alcool, afectarea funcţiei mitocondriale şi a reticulului sarcoplasmic, modificarea expresiei proteinelor sarcomerice şi afectarea homeostaziei calciului[3, 6].

Din punct de vedere clinic, se descriu două faze în evoluţia naturală a cardiomiopatiei alcoolice: o fază *asimptomatică,* caracterizată prin dilatarea izolată a ventriculului stâng, cu sau fără disfuncţie diastolică şi o fază *clinică manifestă,* în care apare disfuncţia sistolică a ventriculului stâng, împreună cu semne şi simptome de insuficienţă cardiacă. Incidenţa aritmiilor de tipul fibrilaţiei atriale şi a tahicardiei ventriculare nesusţinute este asemănătoare cu cea din CMD familiale, ca şi frecvenţa morţii subite[6].

Tratamentul cardiomiopatiei alcoolice include, în primul rând, oprirea consumului de alcool. Terapia specifică insuficienţei cardiace îmbunătăţeşte funcţia ventriculară.

Cardiomiopatia tahiaritmică este o formă de cardiomiopatie caracterizată prin disfuncţia ventriculară care apare în timp în prezenţa tahicardiilor persistente sau recurente, cele mai frecvent implicate fiind fibrilaţia atrială sau tahicardiile supraventriculare. Toate formele de tahicardie cronică pot determina insuficienţă cardiacă, dar apariţia cardiomiopatiei depinde de frecvenţa cardiacă şi de durata aritmiei mai mult decât de tipul acesteia. Mecanismele fiziopatologice, numeroase şi complexe, includ anomalii ale structurii şi funcţiei cardiomiocitelor şi afectarea cuplării excitaţie-contracţie. Restabilirea ritmului sinusal cu normalizarea frecvenţei cardiace determină normalizarea funcţiei cardiace şi dispariţia simptomelor de insuficienţă cardiacă. Această formă de cardiomiopatie este fenotipic asemănătoare cu CMD familială, dar se caracterizează prin recuperarea funcţiei cardiace la încetarea aritmiei. Manifestările insuficienţei cardiace încep să se amelioreze la câteva zile de la obţinerea controlului ritmului, dar restabilirea clinică completă poate necesita săptămâni sau luni. Astfel, tratamentul acestei entităţi include restabilirea ritmului sinusal (terapii medicamentoase, ablaţie focală, ablaţia nodului atrioventricular şi implantarea de cardiostimulator, procedura Maze)[18] sau controlul frecvenţei cardiace, alături de terapia standard a insuficienţei cardiace.

Cardiomiopatia peripartum este o formă de cardiomiopatie în care disfuncţia sistolică de ventricul stâng se însoţeşte de următoarele caracteristici: debutul afecţiunii în interval de 1 lună înainte de naştere sau în timpul primelor 5 luni postpartum; absenţa unei afecţiuni cardiace preexistente; absenţa unei alte cauze a disfuncţiei ventriculare[19].

Incidenţa acestei entităţi variază între 1/3000 şi 1/10000 sarcini[6], dar este posibil ca formele uşoare să treacă neobservate din cauza manifestărilor de supraîncărcare de volum din ultimul trimestru de sarcină (dispnee de efort, edeme periferice). În etiologia cardiomiopatiei peripartum au fost implicaţi factori inflamatori (biopsiile endomiocardice evidenţiind caracteristici inflamatorii cu prezenţa limfocitelor), factori nutriţionali (malnutriţia, deficit de seleniu), factori infecţioşi virali, răspunsul imun anormal din timpul sarcinii (implicat şi în apariţia pre-eclampsiei). A fost formulată şi ipoteza că această formă de cardiomiopatie să fie o CMD familială în care supraîncărcarea din sarcină demască o afecţiune subclinică[6].

Factorii de risc implicaţi în apariţia cardiomiopatiei peripartum sunt: vârsta crescută a mamei, multiparitatea, sarcina muliplă, preeclampsia, hipertensiunea arterială gestaţională, apariţia familială, malnutriţia, consumul de cocaină, terapia tocolitică pe termen lung, deficitul de seleniu, infecţiile *(Chlamydia,* enterovirus)[6], [19].

Tabloul clinic include semnele şi simptomele de insuficienţă cardiacă; pot fi prezente tahicardii ventriculare monomorfe repetitive şi fenomene tromboembolice sistemice. Electrocardiograma evidenţiază modificări nespecifice de segment ST şi extrasistole supraventriculare şi ventriculare[6]. Ecocardiografia stabileşte diagnosticul, decelând disfuncţia sistolică de ventricul stâng, criteriu obligatoriu de diagnostic.

Tratamentul standard al insuficienţei cardiace se aplică şi în cardiomiopatia peripartum. Poate fi necesar tratamentul anticoagulant (risc crescut de tromboembolism în perioada peripartum, tratamentul cu diuretice, repausul la pat). Consensul de management al cardiomiopatiei peripartum afirmă că, pe baza datelor existente, poate fi luată în considerare adăugarea bromocriptinei la terapia standard, în doză de 2.5 mg la 12 ore în primele 2 săptămâni, urmată de 2.5 mg/zi timp de 6 săptămâni[20].

Evoluţia pacientelor cu cardiomiopatie peripartum este variabilă: multe paciente prezintă ameliorare simptomatică şi recuperarea parţială sau completă a funcţiei cardiace, cele mai multe în interval de 6 luni de la naştere [19, 20]. Însă există şi progresie către insuficienţă cardiacă în stadiu terminal sau deces prin insuficienţă de pompă, tromboembolism sistemic, tahiaritmii ventriculare (ratele de mortalitate variază în diferite studii: 9%, 11%, 18%)[19]. Recurenţa cardiomiopatiei în cursul sarcinilor viitoare este posibilă, iar prognosticul este mai nefavorabil la femeile la care recuperarea funcţiei ventriculare nu a fost completă, acestea având rate mai crescute de complicaţii, risc mai mare de deces[6].

Cardiomiopatia toxică cronică indusă de antracicline este o formă de cardiomiopatie dilatativă care apare după tratamentul cu agenţi citostatici din clasa antraciclinelor, de exemplu doxorubicina, dependent de doză. Mecanismele prin care antraciclinele determină moartea miocitelor sunt creşterea radicalilor liberi de oxigen, activarea plachetară, creşterea secreţiei de histamină şi producerea C-13 hidroximetaboliţilor[6]. Acestea determină inhibarea activităţii enzimatice de la nivelul reticulului sarcoplasmic, mitocondriilor şi sarcolemei, astfel încât este afectată producţia de energie prin desfacerea adenozin trifosfatului. Distrucţia miocitară se asociază din punct de vedere histopatologic cu dilatarea importantă a reticulului sarcoplasmic şi distrucţie miofibrilară. Aceste caracteristici fac posibil diagnosticul cardiomiopatiei induse de antracicline prin biopsie endomiocardică şi examinarea prin microscopie electronică.

S-a demonstrat că o doză cumulată de doxiciclină de 700 mg/m^2 se asociază cu o incidenţă a acestei cardiomiopatii de 20%[18]. De aceea, este recomandată monitorizarea atentă a pacienţilor la care se administrează aceste citostatice, prin ecocardiografie şi determinarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng înainte de iniţierea terapiei şi periodic după aceea. În prezent, tehnicile ecocardiografice

noi (imagistica deformării miocardice, Doppler tisular)[21] urmăresc identificarea modificărilor precoce ale funcţiei ventriculare la pacienţii trataţi cu antracicline şi fracţie de ejecţie a ventriculului stâng normală. Alte mecanisme de protecţie sunt reprezentate de limitarea dozei cumulate, schimbarea modului de administrare, asociere de antioxidanţi, introducere precoce de terapie cardioprotectoare (beta-blocante sau inhibitori de enzimă de conversie)[18]. Odată instalată însă, această cardiomiopatie are reversibilitate foarte redusă.

Cardiomiopatia din distrofiile musculare. Distrofiile musculare sunt afecţiuni primitive ale musculaturii scheletice şi/sau cardiace cu determinism genetic. Definite iniţial prin prezenţa slăbiciunii musculare progresive, distrofiile se clasifică în funcţie de distribuţia şi severitatea afectării musculare scheletice. Multe forme de distrofii musculare se însoţesc de cardiomiopatie, care este consecinţa disfuncţiei miocardice intrinseci şi nu a complicaţiilor afecţiunii musculare scheletice şi respiratorii, aşa cum s-a considerat iniţial. În distrofiile musculare au fost identificate o serie de mutaţii ale genelor ce codifică proteine de tipul distrofinei, sarcoglicanilor a, , y, o; lamininei a2, fukutinei, titinei, emerinei, lamininei A/C, mutaţii asociate cu cardiomiopatie[3], [7], [18].

Un fenotip caracteristic de cardiomiopatie dilatativă apare în distrofia musculară *Duchenne* (afecţiune transmisă X-linkat, apărută prin mutaţii ale genei distrofinei, în care absenţa distrofinei determină întreruperea legăturii mecanice dintre sarcolemă şi matricea extracelulară şi se manifestă clinic prin miopatie proximală progresivă, cu debut în copilărie şi cu evoluţie severă cu deces prin complicaţii infecţioase respiratorii sau insuficienţă cardiacă cu moarte subită) sau în distrofia musculară *Becker* (afecţiune transmisă de asemenea X-linkat, în care distrofina este prezentă, dar în cantitate redusă sau anormală calitativ, cu debut mai tardiv în cursul vieţii şi cu evoluţie mai lent progresivă). În distrofia *miotonică* (afecţiune cu transmitere autozomal dominantă, apărută prin mutaţii ale genei DMPK ce codifică o protein-kinază localizată la nivelul discurilor intercalare), caracterizată prin miotonie, afectarea musculaturii faciale, faringiene şi a musculaturii distale a membrelor, diabet zaharat, disfuncţie tiroidiană, cataractă, afectarea cardiacă apare în 90% din cazuri sub forma cardiomiopatiei dilatative sau tulburărilor de conducere. La aceşti pacienţi se întâlneşte înlocuirea miocitelor şi fibrelor Purkinje prin ţesut fibroadipos, existând risc crescut de moarte subită prin aritmii ventriculare maligne sau bloc atrioventricular de grad înalt rapid instalat.

La pacienţii cu distrofii musculare şi la purtătorii mutaţiilor genetice se recomandă evaluarea periodică prin electrocardiogramă, ecocardiografie transtoracică şi monitorizare Holter ECG pe 24 ore. La pacienţii cu distrofie miotonică, tratamentul poate include, pe lângă terapia specifică insuficienţei cardiace, cardiostimularea permanentă sau implantarea unui cardiodefibrilator. Transplantul cardiac nu constituie, de regulă, o opţiune, din cauza caracterului sistemic al acestor afecţiuni6, [19].

BIBLIOGRAFIE

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kiihl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classi fi cation of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
2. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010;375:752-62.
3. Rocha Lopes L. Dilated cardiornyopathy: genetics. ln *ESC CardioMed* (3 ed.) Edited by A. John Camm, Thomas F. Liischer, Gerald Maurer, and Patrick W. Serruys, 2018; IO.I093/med/9780 I98784906.003.0355.
4. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E et al., Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinica!

practice: a posItIon statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases, Eur Heart J. 2016 Jun l4;37(23): 1850-8.
5. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, Salvi A, Perkan A, Lenarda A Di, Bussani R, Bartunek J, Sinagra G. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013;128:2384-94.
6. Jurcuţ R, Cardiomiopatia dilatativă, în *Micul tratat de cardiologie* (ediţia a 2a), sub red.Carmen Ginghină, Editura Academiei, 2017.
7. Sinagra G, Merlo M, Stolfo D, Dilated cardiomyopathy: clinica! diagnosis and medical management, ln *ESC CardioMed* (3 ed.) Edited by A. John Camm, Thomas F. Li.ischer, Gerald Maurer, and Patrick W. Serruys, 2018; I0.1093/med/9780198784906.003.0355.
8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
9. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome în heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coli Cardio!* 2007;49: 1733-1739.
10. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355: 1126-1130.
11. Otto C. Cardiomyopathies, hypertensive and pulmonary heart disease. ln: Textbook of clinica! echocardiography, 4th edition, Saunders Elsevier 2009: 212-41.
12. Di Marco A et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Heart Failure* 2017; 5(1):28-38
13. Dobrovie M, Nicula A, Mitu C et al. Distrofinopatie cu afectare predominant cardiacă la un tânăr sportiv - diagnostic de cardiomiopatie X-linkată. În *Cardiomiopatii genetice,* sub red Ruxandra Jurcuţ, Carmen Ginghină, Ed. Medicală Antaeus, 2018.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
16. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coli Cardial* 2003;41: 1707-12.
17. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbati G, Lenarda A Di, Sinagra G. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Hear Fail* 2014; 16:317-24.
18. Tan AD, Ratliff NB, Zoung JB, Rodriguey ER. Nonischemic cardiomyopathies. ln: *Textbook of Cardiovascular Medicine,* ed. Topol EJ, Jrd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1406-27.
19. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiornyopathy-Clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circula/ion* 2005; 111: 2050-55.
20. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practicai guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096-105.
21. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 1283-9.

CAPITOLUL

29

Cardiomiopatiile hipertrofice

Definiţie şi epidemiologie	595	**Explorări paraclinice**	602
Etiologie	595	**Diagnostic**	606
Morfopatologie	597	**Evoluţie, complicaţii, prognostic**	607
Fiziopatologie	598	**Tratament**	610
Tablou clinic	601	**Bibliografie**	613

DEFINIŢIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Definiţie. Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) presupune o afectare structurală şi funcţională miocardică primitivă, caracterizată prin hipertrofia ventriculului stâng (HVS), cu apariţie în absenţa oricărui alt factor hemodinamic, precum hipertensiunea arterială, stenoza aortică sau cordul atletic [1, 2]. Principalele caracteristici ale acestei boli sunt (a) heterogenitatea determinismului genetic şi, implicit, a tabloului clinic şi a evoluţiei naturale a bolii; (b) posibilitatea de apariţie a obstrucţiei cavităţii ventriculare prin hipertrofie miocardică asimetrică, fie la nivelul tractului de ejecţie al ventriculului stâng, fie la nivel medioventricular, cu sem-nificaţie hemodinamică diferită; (c) riscul crescut de moarte subită[4]. Din punctul de vedere al perturbărilor hemodinamice petrecute în tractul de ejecţie al ventriculului stâng (VS), CMH poate fi: (1) *obstructivă* (70%); (2) *neobstructivă* (30%).

Epidemiologie. CMH reprezintă cea mai frecventă boală cardiovasculară determinată genetic, deşi prevalenţa este relativ mică, de 0,2% (1 la 500) din populaţia generală. Această prevalenţă este stabilită în urma diagnosticului ecocardiografic, în România fiind diagnosticate aproximativ 40.000 de cazuri. Utilizarea diagnosticului genetic permite o identificare precoce a cazurilor, inclusiv a formelor cu HVS uşoară, care pot scăpa diagnosticului imagistic. Cazurile cu HVS uşoară necesită diagnostic diferenţial cu alte situaţii fiziopatologice care determină hipertrofie ventriculară. Studiile ecocardiografice arată o distribuţie legată de vârstă, cu un maxim de prevalenţă între 30-40 ani şi o afectare uşor mai crescută în rândul populaţiei masculine[2, 3].

ETIOLOGIE

CMH este o boală cu transmitere genetică de tip autozomal dominant, determinată de *mutaţia genelor* care codează diferite componente ale aparatului contractil cardiac [1, 4]. Formele genetice cele mai frecvente ce afectează aparatul contractil cardiac interesează *sarcomerul* sau *segmente ale miofilamentelor cardiace,*

până acum fiind identificate peste 450 de mutaţii, afectând 20 de gene diferite (https://www.ncbi.nlm.nih.go/clinvar) [1]. Tabelul I prezintă anomaliile genetice sarcomerice şi ale miofilamentelor cardiace ce determină CMH, precum şi fenotipurile asociate. Mutaţiile genelor sarcomerice ce codifică lanţul greu al beta-miozinei şi al proteinei C reglatoare a miozinei reprezintă cele mai frecvente anomalii genetice, responsabile de aproximativ 50% dintre formele de CMH [2, 5]. Aceste mutaţii determină efecte negative pe funcţia miocitară, cu reducerea atât a funcţiei contractile, cât şi a relaxării prin utilizarea deficientă a substraturilor energetice. Consecinţa este *hipertrofia de tip patologic a muşchiului cardiac,* caracterizată prin dezorganizarea arhitecturii miocitare („disarray") şi fibroză miocardică [4].

Pe de altă parte, între 5-10% dintre cazurile diagnosticate cu CMH sunt în realitate *alte boli care mimează CMH,* aşa cum este evidenţiat în Tabelul 2. Dintre acestea, cea mai frecventă este boala Anderson-Fabry (deficitul genetic de a-galactozidază A), urmată de alte tezaurismoze care implică depozitele de glicogen [1]. Diferenţierea acestor forme de cele determinate de mutaţiile genetice ale sarcomerelor este esenţială datorită modalităţii diferite de transmitere, dar mai ales a evoluţiei naturale a bolii şi a tratamentului specific [5]. Astfel,

TABELUL I. **Genele implicate în etiologia CMH (7).**

Gena	Simbolul	Frecvenţa	Fenotip asociat
Gene sarcomerice			
Lanţul greu al miozinei	MYH7	~25%-35%	CMH uşoară sau severă
Proteina C de reglare a miozinei	MYBPC3	~25%-30%	CMH uşoară sau severă, debut tardiv
Troponina T cardiacă	TNNT2	~5%	Hipertrofie uşoară, moarte subită
Troponina I cardiacă	TNNI3	<5%	Heterogenitate genetică, fără risc de moarte subită
Lanţul uşor regulator al miozinei cardiace	MYL2	~2%	Miopatie scheletală
Lanţul uşor al miozinei esenţiale	MYL3	~1%	Miopatie scheletală
a-Tropomiozină	TPMI	~!%	Prognostic variabil, risc de moarte subită
a-Actină	ACTC1	<1%	Miopatie scheletală
Lanţul greu al a-miozinei	MYH6	<1%	Debut tardiv
Titin	TTN	<!%	CMH tipică
Troponina C	TNNC1	<!%	CMH tipică
Gene ale discului Z cardiac			
ZASP	LBD3	1-5%	
Teletonină	TCAP	<1%	CMH tipică, pentranţă variabilă
Myozenin-2	MYOZ2	<1%	CMH tipică
Proteina LIM musculară	CSRP3	<1%	
a-Actină-2	ACTN2	<1%	
Vinculin/metavinculin	VCL	<1%	CMH obstructivă medioventriculară
Gene implicate în circulaţia calciului			
Junctofilină-2	JPH2	<!%	CMH tipică
Fosfolamban	PLN	<1%	CMH tipică

CMH: cardiomiopatie hipertrofică.

TABELUL 2. **Cardiomiopatiile de tip fenocopie** [1]

Gena	Simbolul	Frecvenţa	Fenotip asociat
Boli metabolice			
a-galactozidază	GLA	<5%	Boala Anderson-Fabry
Protein kinaza AMP activată	PRKAG2	<1%	Sindrom WPW, tulburări de conducere
Glucozidaza acid a-1,4	GAA	Rar	Boala Pompe
Glucozidaza amilo-1 ,6	AGL	Rar	Boala Forbes
Proteina 2 asociată membranei lizozomale	LAMP2	Rar	Boala Danon
Cardiomiopatii mitocondriale			
Proteine de codare a ARN-ului ribozomal mitocondrial şi de transfer	MTTI, MTTG	Rar	Citopatii mitocondriale
Boli neuromusculare			
Frataxina	FRDA	Rar	Ataxia Friedreich
Sindroame malformante			
Fosfataza protein-tirozină, tipul II non-receptor	PTPNI	Rar	Sindromul Noonan, Sindromul LEOPARD

AMP: adenozin monofosfat; WPW: Wolff-Parkinson-White.

pacienţii cu boala Fabry pot beneficia de tratament de substituţie enzimatică a a-galactozidazei, cu evoluţie şi prognostic favorabile. Pacienţii cu cardiomiopatie LAMP2 (boala Danon) au prognostic rezervat, cu mortalitate mare în primele 3 decade de viaţă. Terapia eficientă presupune realizarea rapidă a transplantului cardiac.

Etiologia genetică are câteva consecinţe clinice importante[3]:

- *Boala se agregă familial.* Formele familiale sunt prezente cam în 2/3 din cazuri, restul fiind forme sporadice. Probabilitatea ca mutaţia genetică a sarcomerelor să fie depistată la descendenţi este de doar 35%.

- *Boala se poate diagnostica genetic.* Din păcate, datorită polimorfismului genetic, diagnosticul genetic este dificil şi limitat la două situaţii: (1) la descendenţi; (2) pentru diagnosticul diferenţial al formelor fenotipic apropiate (majoritatea testelor disponibile permit diferenţierea de tezaurismoze, cu implicaţie clinică importantă, aşa cum a fost amintit mai sus).

MORFOPATOLOGIE

Leziunile morfopatologice în CMH sunt caracteristice, dar nu şi patognomonice, întâlnindu-se şi în alte situaţii (de exemplu, în unele forme de cardiopatie hipertensivă sau în alte boli infiltrative miocardice).

Modificările macroscopice întâlnite în CMH sunt[1, 2]:

Hipertrofia miocardică, evidenţiată prin ecocardiografie sau RMN cardiac; se caracterizează prin creşterea grosimii pereţilor ventriculari, cu o distribuţie asimetrică, ce interesează anumite segmente ale VS. Cel mai adesea (90%) este afectat septul interventricular (SIV), predominant bazal, cu grosimi de până la 30 mm (hipertrofie septală asimetrică). Peretele liber al VS este, de obicei, mai puţin hipertrofic şi raportul de grosime SIV/perete liber VS este de 1,3-1,5. Un mic procent din CMH se caracterizează prin hipertrofie medioventriculară (cca 5%) sau apicală (cca 3%). Afectarea concomitentă a ventriculului drept este rară. Hipertrofia apicală este o formă morfologică aparte ce determină aşa-numita deformare în „vârf de sapă" a VS şi se asociază cu unde T negative adânci pe electrocardiogramă [1].

Modificări la nivelul aparatului valvular mitral includ afectarea formei şi poziţiei acestuia[6]. Astfel, apare o îngroşare şi elongare a

ambelor foiţe mitrale, în special a foiţei mitrale anterioare şi migrarea anterioară a muşchilor papilari (în special a celui lateral). La bolnavii cu obstrucţie sistolică, endocardul septal este îngroşat, cu aspect morfopatologie albicios la locul de contact cu foiţa mitrală anterioară, apărând aşa-numita „leziune de contact".

Cavitatea mică a VS este regula în CMH, în afara cazurilor avansate de boală, când poate interveni dilataţia cardiacă, ca urmare a depăşirii mecanismelor compensatorii.

Atriile, şi în special atriul stâng, sunt *hipertrofiate şi dilatate,* prin tulburare de relaxare şi complianţă ventriculară scăzută şi prin regurgitare mitrală.

Coronarele epicardice sunt normale, de calibru difuz crescut, dar cele *intramurale* sunt, în peste 80% din cazuri, *îngroşate* şi au lumenul îngustat, mai ales la nivelul septului interventricular. Se poate înregistra angiografic un aspect sugestiv de punte acolo unde vasul coronar are traiect intramiocardic într-o zonă hipertrofiată.

Modificările microscopice în CMH sunt caracteristice şi cuprind [1, 2, 7]:

- *Dezorganizarea fibrelor miocardice („disarray")* reprezintă modificarea specifică. Fibrele musculare şi miofilamentele au diametru transvers crescut, forme bizare şi sunt dispuse neregulat, haotic, unele în raport cu celelalte în unghiuri perpendiculare sau oblice (în miocardul normal, ele sunt orientate paralel). Arhitectura dezorganizată a miocardului este prezentă în 95% din formele de CMH, modificările histologice interesând în mod special zonele hipertrofiate, dar apar şi în zonele nehipertrofiate. Modificările histopatologice sunt localizate profund în interiorul miocardului, greu accesibile evaluării prin biopsie endomiocardică. Această dezorganizare a celulelor şi a miofilamentelor determină anomalii ale depolarizării şi repolarizării miocardului, cu favorizarea apariţiei circuitelor responsabile de aritmiile maligne din CMH sau moartea subită aritmică. Aceste anomalii de depolarizare şi repolarizare contribuie în timp la disfuncţie ventriculară.

- *Fibroza miocardică* este totdeauna prezentă, variind de la afectare interstiţială şi perivasculară uşoare, până la cicatrici extensive. Debutează, de obicei, în zona subendocardică a miocardului şi se extinde treptat la nivelul întregului miocard, fiind agravată de ischemia miocardică frecvent asociată. Fibroza determină, împreună cu dezorganizarea fibrelor miocardice, anomaliile funcţiei ventriculare din CMH.

- *Anomaliile circulaţiei coronare* sunt frecvente în CMH (80%). Coronarele mici intramurale, mai ales de la nivelul septului, au intima şi media îngroşate prin hipertrofia celulelor musculare netede, depunere de colagen, fibre elastice şi mucoid, ducând la scăderea lumenului vascular. Modificările coronare sunt frecvente în zona afectată de fibroză. Mai mult, există o structură anormală şi a celulelor endoteliale, cu apariţia unui răspuns vasoconstrictor anormal în vasele mici. Afectarea acestora în CMH, împreună cu eventuala ateroscleroză asociată a coronarelor epicardice, este responsabilă de ischemia miocardică.

FIZIOPATOLOGIE

Sunt descrise două forme de CMH [1, 2]:

- *Forma obstructivă (CMHO),* cu obstrucţie sistolică intraventriculară, întâlnită la 70% dintre pacienţi, presupune existenţa unui gradient intraventricular la repaus sau la efort. Cum hipertrofia interesează cel mai frecvent septul interventricular, sediul cel mai frecvent al obstrucţiei este la nivelul tractului de ejecţie al VS. O formă rară de CMH (cca 5%) asociază obstrucţie medioventriculară, determinând VS în formă de clepsidră[3, 8].

- *Forma neobstructivă* este uzual asimptomatică, iar pacienţii cu această formă de boală au un prognostic mai bun.

În ambele forme de CMH, *funcţia cardiacă* este modificată printr-o combinaţie de factori

structurali şi funcţionali care interacţionează. Modificările de contractilitate sunt determinate genetic şi precedate de anomaliile histopatologice descrise anterior. Disfuncţia miocardică presupune: (1) hipertrofia ventriculară; (2) obstrucţia sistolică dinamică, cu apariţia de gradient presionai intraventricular; (3) anomaliile funcţiei diastolice ventriculare; (4) ischemia miocardică [1-3] (Figura 1).

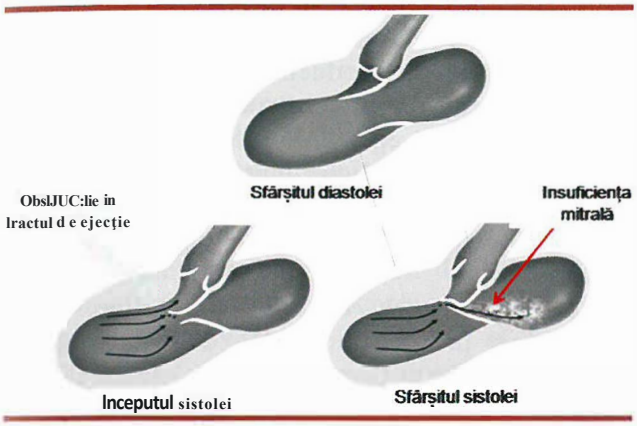


Figura 1. - Mecanismele obstrucţiei sistolice dinamice în CMHO. În prima parte a sistolei, curgerea anormală a fluxului de-a lungul septului hipertrofiat împinge foiţa mitrală anterioară în tractul de ejecţie al VS, determinând obstrucţie şi insuficienţă mitrală secundară. Modificat după 1, cu permisia BMJ Publishing Group Ltd.

1. **Hipertrofia ventriculară** are caracter patologic, determinând *afectarea funcţiei cardiace.* Fibrele miocardice localizate la nivel subendocardic sunt dispuse longitudinal, de la apex spre bază, inserându-se la nivelul inelului mitral. Acestea sunt cele mai sensibile la ischemie şi fibroză; apare precoce o disfuncţie cardiacă regională a VS, evidenţiată prin scăderea funcţiei longitudinale. Reducerea funcţiei longitudinale a VS este compensată mult timp prin creşterea funcţiei celorlalte fibre musculare (radiale şi oblice), fracţia de ejecţie fiind menţinută normală până în stadiile tardive ale CMH, când datorită fibrozei extensive se pierde acest mecanism compensator[9]. Tardiv în evoluţia bolii, apare dilataţie cardiacă şi disfuncţie sistolică. În paralel cu afectarea funcţiei sistolice longitudinale a VS, apare şi tulburarea funcţiei diastolice ventriculare.

2. Obstrucţia sistolică dinamică reprezintă elementul caracteristic al formelor obstructive de CMH. Se defineşte prin prezenţa unui gradient bazal 30 mmHg şi se asociază cu prognostic rezervat. Obstrucţia poate fi prezentă în repaus (20% din cazuri) sau poate fi provocată de diverse manevre, cea mai utilizată - efortul fizic (cca. 50% dintre pacienţi). Obstrucţia apare cel mai adesea în tractul de ejecţie al VS, mai rar la nivel medioventricular (5%)1-3.

Mecanismele principale ale obstrucţiei sistolice dinamice din tractul de ejecţie al VS sunt: (1) hipertrofia septului interventricular, mecanism dinamic care se accentuează pe măsura progresiei sistolei şi îngroşării septului. SIV protruzionează în interiorul tractului de ejecţie al VS şi determină reducerea diametrului acestuia; (2) mişcarea sistolică anterioară a foiţei mitrale anterioare a valvei mitrale *(„systolic anterior movement", SAM),* care se interpune în tractul de ejecţie al VS. Aceasta se datorează unor cauze anatomice şi hemodinamice (3). Cauzele anatomice ce determină obstrucţia sunt reprezentate de elongarea foiţelor mitrale, în special a celei anterioare, şi de malpoziţia muşchilor papilari (în special lateral), inseraţi anterior. Acestea modifică poziţia zonei de coaptare a foiţelor mitrale, care este deplasată anterior. Ca urmare, în prima fază a sistolei, pe măsura închiderii foiţelor mitrale, foiţa anterioară este tracţionată anterior spre sept, ajungând în tractul de ejecţie al VS. Fluxul sanguin din VS ejectat către aortă întâlneşte foiţa mitrală anterioară, pe care o loveşte, o deplasează anterior şi o alipeşte de septul interventricular, gradul de obstrucţie fiind direct proporţional cu durata contactului între foiţa mitrală şi SIV. Aceasta reprezintă principala modificare hemodinamică. La acest mecanism hemodinamic contribuie şi modificarea direcţiei de curgere a sângelui din VS

în aortă prin protruzia SIV în tractul de ejecţie al VS. În a doua parte a sistolei, mişcarea sistolică anterioară a valvei mitrale este accentuată prin „efectul de jet", turbulenţa din tractul de ejecţie aspiră suplimentar foiţa anterioară a valvei mitrale către sept, completând obstrucţia. Asociat, mişcarea sistolică ante-rioară a foiţei mitrale anterioare determină pierderea coaptării foiţelor mitrale, cu apariţia unei insuficienţe mitrale secundare; aceasta are jetul direcţionat posterior (Figura I) şi este, de obicei, de severitate uşoară sau moderată[1, 2]. Când la insuficienţa mitrală participă şi modificările morfologice primare ale aparatului mitral, descrise anterior, gradul acesteia se poate agrava, devenind severă[IO, 11].

Obstrucţia sistolică. dinamică din tractul de ejecţie al VS este absentă sau minimă la începutul sistolei şi atinge maximum în mezo- şi tele- sistolă. Astfel, VS este împărţit în timpul sistolei în două camere cu presiuni diferite: una apicală *(substenotică),* în care presiunea este crescută, şi una sub valva aortică *(suprastenotică),* cu presiune mică. Existenţa zonelor de presiuni diferite conduce la apariţia gradientului intraventricular, exprimat clinic prin suflu ejecţional şi evaluat prin ecocardiografie Doppler[1, 2].

ObstrucJia şi gradientul de presiune intraventricular din CMHO au un caracter dinamic, dependent de: (I) contractilitatea miocardică; (2) nivelul presarcinii (umplerea VS); (3) nivelul postsarcinii (presiunea în aortă) (Tabelul 3). Majoritatea manevrelor ce determină modificarea gradientului intraventricular, prezentate în Tabelul 3, sunt utilizate fie pentru provocarea acestuia (în special la pacienţii fără gradient semnificativ în repaus, <30 mmHg), fie pentru reducerea acestuia în scop terapeutic.

Prezenţa gradientului de presiune intraventricular din CMH întreţine şi accentuează HVS, determinând închiderea primului lanţ fiziopatologic din această boală[1, 2]. Prin creşterea presiunii intraventriculare, a stresului parietal sistolic şi a consumului de oxigen, apare ischemia miocardică şi progresia bolii spre insuficienţă cardiacă.

În afara formei tipice de CMHO, cu obstrucţie în tractul de ejecţie al VS, există şi forma *cu obstrucfie medioventriculară* (cca 5%), asociată cu prognostic rezervat; se notează risc crescut de aritmii ventriculare şi moarte subită[3]. Obstrucţia medioventriculară este datorată hipertrofiei excesive a muşchilor papilari şi a segmentelor medioventriculare ale pereţilor VS. În această situaţie, lipseşte „SAM", iar gradientul se produce la nivel medioventricular. Acest tip de obstrucţie se poate asocia cu anevrism apical de VS, fibroză şi aritmii ventriculare maligne, care necesită defibrilator cardiac intern (ICD). Totodată, pot apărea evenimente tromboembolice şi insuficienţă cardiacă severă[12].

3. Tulburarea funcţiei diastolice apare din stadiile precoce ale CMH, datorită creşterii rigidităţii miocardice prin: (1) afectarea intrinsecă a funcţiei sarcomerului; (2) HVS şi dezorganizarea miofibrilelor; (3) ischemia şi fibroza miocardică[1, 2, 12]. Umplerea precoce a VS este prelungită cu creşterea importanţei contracţiei atriale, care ajunge să contribuie cu până la 30% la umplerea ventriculară. Consecinţele disfuncţiei diastolice constau în creşterea presiunii de umplere ventriculară, cu transmitere retrogradă la nivelul atriului stâng. Consecutiv, atriul stâng se hipertrofiază şi se dilată, ducând la creşterea presiunii din capilarele pulmonare şi congestie pulmonară. Totodată, creşterea presiunii de umplere din VS determină creşterea stresului parietal şi a consumului de oxigen, cu apariţia ischemiei subendocardice[1, 2, 9]. Orice situaţie care reduce diastola (efortul fizic, tahicardiile de orice fel), agravează aceste mecanisme şi poate determina dispnee prin creşterea presiunii din capilarele pulmonare cu congestie şi angină pectorală prin ischemie.

4. Ischemia miocardică se manifestă predominant la nivelul zonelor subendocardice ale miocardului9 şi apare datorită dezechilibrului dintre reducerea aportului miocardic de oxigen

(reducerea perfuziei miocardice) şi creşterea necesarului de oxigen. *Reducerea perfuziei miocardice* se produce datorită creşterii presiunii de umplere din VS şi creşterii stresului parietal; scăderea lumenului vaselor mici intramurale cu vasoconstricţie deficitară; scăderea raportului de densitate vasculară capilar/miocit; punţi musculare complete/incomplete; ateroscleroză asociată coronarelor epicardice. *Creşterea necesarului de oxigen* apare ca urmare a hipertrofierii miocardice şi a utilizării ineficiente a substraturilor energetice.

Dezechilibrul acestor 2 fenomene fiziopatologice stimulează fibroza miocardică şi disfuncţia sistolică regională şi ulterior globală de VS, cu evoluţie spre insuficienţă cardiacă ireversibilă. Ischemia şi fibroza miocardică favorizează aritmogeneza, pacienţii prezentând un risc crescut de tulburări de ritm maligne şi moarte subită (Figura 2).

funcţiei diastolice a VS. Are grade diferite de severitate, de la dispnee la eforturi mari şi moderate (clasa funcţională NYHA I-II) la dispnee la eforturi minime sau de repaus, ortopnee sau dispnee paroxistică nocturnă (clasa funcţională NYHA III-IV).

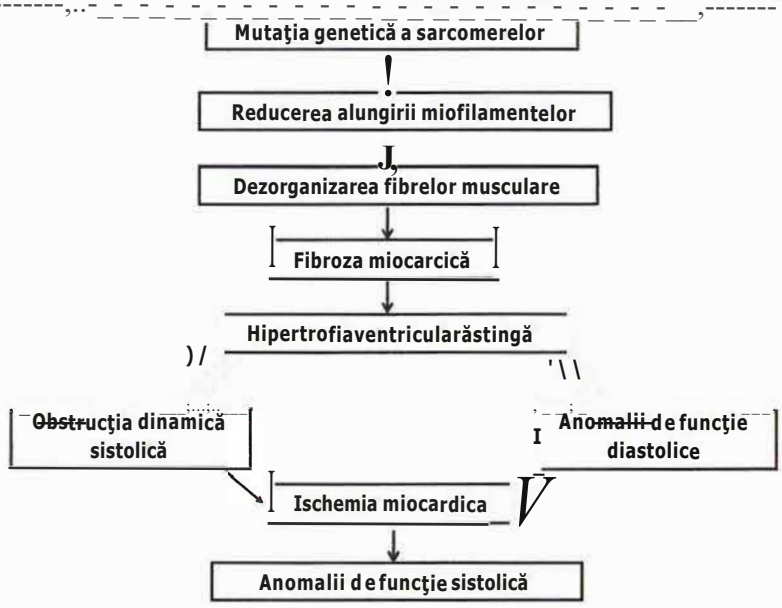


Figura 2. - Schema fiziopatologică - de la mutaţie genetică la expresie clinică.

TABLOUL CLINIC

Simptome. Unii pacienţi, în special cei cu forme neobstructive' rămân asimptomatici toată viaţa, diagnosticul stabilindu-se prin screening familial sau întâmplător. De cele mai multe ori, însă, pacienţii prezintă simptome de efort. Boala poate fi descoperită cu ocazia unui episod de moarte subită resuscitată, favorizată de efortul fizic intens, aşa cum se întâmplă la sportivii de performanţă. Există o corelaţie slabă între gradul de obstrucţie şi de HVS şi gravitatea simptomelor. Simptomele principale sunt dispneea, angina pectorală, lipotimiile sau sincopa, şi palpitaţiile!, 2, 10, 12_

Dispneea este prezentă la 90% dintre pacienţii simptomatici şi se datorează creşterii presiunii din capilarele pulmonare şi congestiei pulmonare. Este accentuată de tahicardia de orice cauză (efort, emoţii) sau tahiaritmii (fibrilaţia atrială), prin scurtarea perioadei de umplere ventriculară în condiţiile tulburării

Angina pectorală e prezentă la 75% dintre pacienţii simptomatici, legată de efortul fizic, cedând inconstant la nitroglicerină; mai mult, nitroglicerina poate creşte gradientul intraventricular (Tabelul 3).

Lipotimia şi sincopa pot surveni la efort sau în repaus. Sincopele de efort sau de la sfârşitul efortului survin mai frecvent la pacienţii cu obstrucţie intraventriculară. Ele apar ca o consecinţă a reducerii bruşte a fluxului cerebral în context de reducere a debitului cardiac, secundar accentuării obstrucţiei în condiţiile efortului fizic; în plus, poate apărea reducerea rapidă a întoarcerii venoase, în condiţiile vasodilataţiei induse de efort (frecvent la sfârşitul efortului). Sincopele care survin în repaus se datorează foarte probabil unei aritmii ventriculare.

TABELUL 3. Modificările gradientului intraventricular în funcţie de condiţiile hemodinamice

Creşterea gradientului intraventricular:	
1. Creşterea contractilităţii miocardice:	a. efort fizic
	b. post-extrasistolic
	c. medicaţie inotrop pozitivă
2. Scăderea presarcinii:	a. trecerea din clino- în ortostatism
	b. manevra Valsalva
	c. hipovolemie, deshidratare
	d. reducerea timpului de umplere (creşterea frecvenţei cardiace)
	e. medicaţie venodilatatoare (nitraţi etc.)
3. Scăderea postsarcinii:	a. medicaţie arteriodilatatoare
Scăderea gradientului intranntricular:	
1. Scăderea contractilităţii miocardice:	a. medicaţie inotrop negativă (beta-blocante, calciu-blocante)
2. Creşterea presarcInii:	**a. trecerea din orto- în** clinostatism
	b. repleţie volemică
3. Creşterea postsarcinii:	a. medicaţie vasoconstrictoare

Palpitaţiile sunt relativ frecvente în CMH. Ele sunt produse de aritmii, cel mai frecvent fibrilaţie atrială sau episoade de tahicardie ventriculară.

Semne clinice. *Examenul fizic* este variabil în CMH, fiind corelat cu statusul hemodinamic al pacienţilor. Poate fi normal în cazul CMH formă neobstructivă. Pacienţii cu CMH obstructivă prezintă următoarele semne la examenul cardiovascular: (1) şoc apexian puternic; (2) suflu sistolic parasternal stâng, variabil în funcţie de condiţiile hemodinamice care modifică gradientul intraventricular; (3) suflu sistolic de regurgitare mitrală; (4) zgomot IV patologic (galop presistolic). *Suflul sistolic* (mezosistolic), parasternal stâng, prezent în peste 90% din cazuri, uneori însoţit de freamăt, este semnul clinic caracteristic al CMHO. Suflul are intensitate medie-mare (>3/6), începe la distanţă de zgomotul I şi se termină înainte de zgomotul II. Se aude cu maximul de intensitate între focarul mitralei şi marginea stângă a sternului, iradiază către axilă şi la baza inimii, dar nu pe vasele gâtului (spre deosebire de stenoza aortică valvulară). Prezintă variaţii de intensitate în cursul manevrelor fiziologice sau farmacologice care accentuează sau diminuează obstrucţia. Majoritatea pacienţilor cu CMHO au regurgitare mitrală secundară. Suflul sistolic de regurgitare poate fi deosebit cu dificultate de suflul produs de obstrucţie, dar prezenţa sa este sugerată de durata suflului (mai prelungit), iradierea în axilă şi eventual de zgomotul de umplere mitral (rulment diastolic mitral, de debit).

EXPLORĂRI PARACLINICE

Evaluarea CMH prin explorări noninvazive şi invazive este necesară pentru: (1) a confirma diagnosticul sugerat de datele clinice; (2) a defini aspectele morfologice şi amploarea tulburărilor hemodinamice; (3) a aprecia riscul complicaţiilor, în special al morţii subite (Tabelul 5). În majoritatea cazurilor, ecocardiografia furnizează elementele esenţiale de diagnostic şi de evaluare funcţională.

Ecocardiografia este metoda de elecţie pentru diagnosticul CMH şi monitorizarea pacienţilor în vederea aprecierii progresiei hipertrofiei sau a gradientului intraventricular[1], [2] Ecocardiografia este indicată ca metodă de screening pentru depistarea CMH la rudele de gradul I al persoanelor afectate.

Ecocardiografia transtoracică foloseşte următorii parametri pentru diagnosticul CMH: (1) grosimea pereţilor ventriculari; (2) mişcarea sistolică anterioară a valvei mitrale (SAM) şi evaluarea modificărilor primare ale aparatului mitral; (3) evaluarea gradientului intraventricular[1], [2, 11]. Evaluarea grosimii pereţilor ventriculari este esenţială. O grosime 15 mm în

orice segment al VS este diagnostică pentru CMH (Figura 3A). Segmentul hipertrofiat are mişcare sistolică redusă, în special în ax longitudinal (prin disfuncţie subendocardică determinată de ischemie şi fibroză miocardică). Totodată, are un aspect morfopatologie neomogen, granular *(„ground glass"),* datorat dezorganizării celulare şi fibrozei interstiţiale. Dimensiunile cavitare VS sunt, de obicei, reduse. Există cazuri de CMH caracterizate prin HVS uşoară sau moderată, adesea localizată doar la nivelul septului bazal. O mică parte din hipertrofiile ventriculare din CMH pot fi medioventriculare (cca. 5%), apicale (cca. 3%) sau concentrice (<2%).

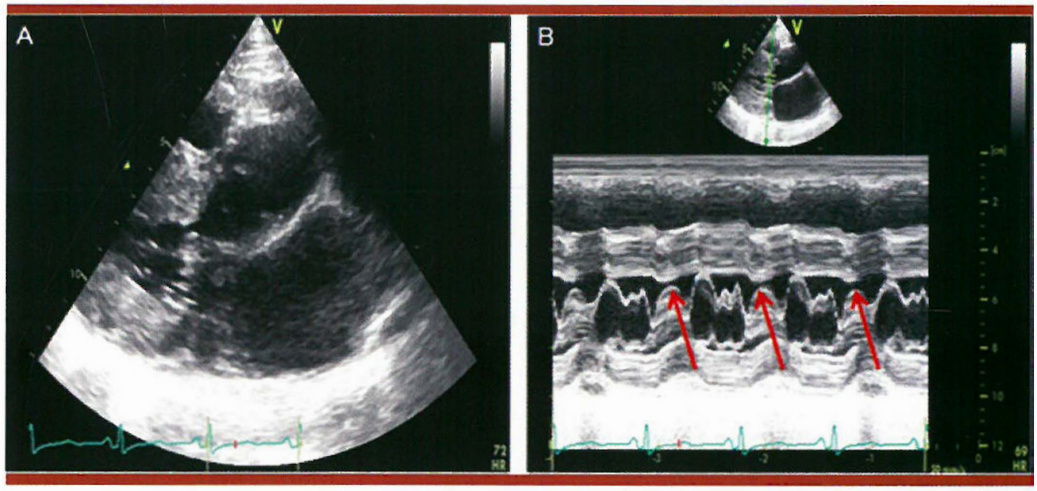


Figura 3. - Ecocardiografie transtoracică. A) Incidenţă 2D parasternal ax lung, HVS concentrică; B) Incidenţă parasternal ax lung modul-M la nivelul VS, imediat sub valva mitrală, cu alipirea foiţei mitrale anterioare de SIV la sfârşitul sistolei (SAM).

Relaţia afectare genică modificare structurală specifică nu a fost încă statuată pentru fiecare defect genetic, dar există situaţii de hipertrofie cu model particular pentru anumite defecte. Astfel, o curbură inversă a SIV este considerată modificare patognomonică pentru mutaţia genei MYH7, care induce afectare de miofilamente3 I_

În situaţii particulare, pentru îmbunătăţirea ferestrei ecografice şi a descrierii mai precise a limitelor hipertrofiei ventriculare, se poate efectua *ecocardiografie cu agenţi de contrast*[1] •

Mişcarea sistolică anterioară a valvei mitrale (SAM) şi evaluarea modificărilor primare ale aparatului mitral reprezintă un element de diagnostic important al CMH. Septul proemină în tractul de ejecţie al VS în timpul sistolei, cu îngustarea acestuia şi miscarea anterioară a foiţei anterioare a valvei mitrale, care se apropie şi, de multe ori, loveşte septul interventricular (Figura 3B). SAM în repaus apare la aproximativ 1/3 din pacienţii cu CMH şi la încă I/3 poate fi provocată de manevre speciale [1•] Aceasta este, de obicei, asociată cu apariţia gradientului intraventricular, existând o relaţie directă între amplitudinea SAM şi severitatea obstrucţiei intracardiace. Prezenţa SAM determină o coaptare incompletă a foiţelor mitrale în timpul sistolei şi prezenţa unei *regurgitări mitrale secundare,* cu jet excentric, pe sub valva mitrală posterioară, frecvent de severitate uşoară sau moderată. Când apar şi modificări primare ale valvei, gradul insuficienţei mitrale poate creşte către sever. În această situaţie fiziopatologică, este necesară explorarea valvei mitrale prin *ecografie transesofagiană* [1, 12] Întreg aparatul mitral suferă modificări primare ce contribuie la dezvoltarea gradientului intraventricular: anomalii de muşchi papilari deplasaţi anterior şi spre interior sau elongarea prin exces de ţesut a valvei mitrale anterioare.

Gradientul intraventricular se măsoară prin Doppler continuu. În evaluare Doppler color, se pune în evidenţă curgere turbulentă (Figura

4A). Obstrucţia din CMHO în tractul de ejecţie se defineşte prin prezenţa unui gradient intraventricular de repaus sau indus 2:30 mmHg, iar o obstrucţie semnificativă hemodinamic se defineşte printr-un gradient 2:50 mmHg[1]. Obstrucţia are un caracter dinamic şi se înregistrează prin Doppler continuu ca o anvelopă cu vârful tardiv, în mezo-telesistolă, cu apect de „pumnal" (Figura 4B). Toate condiţiile care cresc severitatea obstrucţiei şi

radială!, 2, 9, 12, 13, 35_ Un parametru derivat din „speckle tracking" pare să caracterizeze foarte bine deficitul de relaxare ventriculară în CMH, indiferent de gradul hipertrofiei sau de poziţionarea sa la nivelul VS - rotaţia inversă a vârfului VS faţă de planul mitral. În CMH, acest parametru înregistrează valori scăzute[3 4].

Ecocardiografia 3D este mai sensibilă în cuantificarea masei ventriculare şi a formei

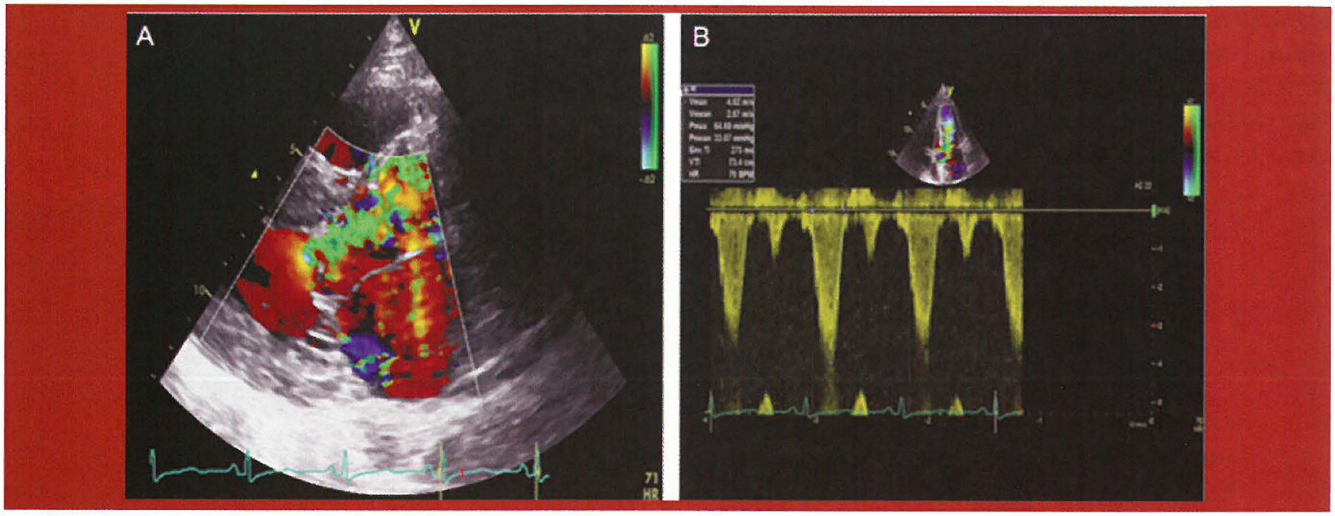


Figura 4. - Ecocardiografie transtoracică. *A)* Incidenţă 2D parasternal ax lung, evaluare Doppler color, în care se observă turbulenţă marcată în tractul de ejecţie al VS; *B)* Incidenţă apical 5 camere, examinare Doppler continuu la nivelul tractului de ejecţie al VS, în care se observă anvelopa cu gradientul intraventricular maxim în mezo-telesistolă de 65 mmHg.

intensitatea suflului (Tabelul 3), dar în special manevra Valsalva, efortul fizic sau administrarea de nitraţi p.o. la pacienţii care nu pot face efort, pot fi utilizate concomitent cu examenul ecocardiografic pentru provocarea gradientului intraventricular[1], 2, 10.

Alte semne ecocardiografice întâlnite în CMH sunt: (I) dilatarea atriului stâng, cu valoare prognostică; (2) disfuncţia diastolică a VS; (3) reducerea funcţiei sistolice longitudinale (în axul lung) a VS, cu scăderea vitezelor miocardice sistolice măsurate prin Doppler tisular şi a deformării miocardice („strain" şi „strain rate") măsurate prin ecografia prin „speckle tracking", în condiţiile prezervării fracţiei de ejecţie a VS prin compensare

ventriculare, însă utilizarea pe scară largă rămâne încă dificilă[3] 2, [3] 3_

Electrocardiograma este modificată la aproximativ 90% dintre pacienţii cu CMH şi este întotdeauna alterată la adulţii cu obstrucţie în repaus. Modificările pot apărea şi la 75% din rudele asimptomatice ale pacienţilor cu CMH[1], 2 Nu există modificări electrocardiografice tipice de CMH. Cele mai frecvente modificări sunt: 1) semne electrice de hipervoltaj specifice HVS; 2) modificări secundare de fază terminală, cu subdenivelări ale segmentului ST şi unde T negative; undele T negative, gigante, în derivaţiile precordiale sunt frecvente în CMH apical; 3) unde Q patologice (>40 ms sau >25% din unda R), mai

ales în derivaţiile inferioare (II, Ill, aVF) şi laterale (DI, aVL, V5-V6), prezente în 20-50% din cazuri; 4) semne electrice de hipertrofie atrială stângă (în 30% din cazuri); 5) bloc de ramură complet sau tulburări minore de conducere intraventriculară [1, 2, 12].

Aritmiile, prezente pe ECG-ul de suprafaţă sau la *monitorizarea continuă (Holler) ECG de 48 de ore,* sunt relativ frecvente şi sunt corelate cu vârsta [1]. Tahiaritmiile supraventriculare apar la 38% din pacienţi [14]. Tahicardiile ventriculare nesusţinute, cu o frecvenţă cardiacă între 120-200/min, apar la 25% din pacienţii cu CMH. Prezenta lor se asociază cu un risc crescut de moart subită. În consecinţă, monitorizarea continuă ECG de 48 de ore este obligatorie pentru evaluarea aritmiilor şi a riscului de moarte subită la pacienţii cu orice formă de CMH [1•] Implantarea unui dispozitiv de urmărire a ECG este indicată la pacienţii cu istoric de sincope frecvente de cauză neexplicată [1].

Testul ECG de efort este important pentru: I) evaluarea răspunsului tensiunii arteriale; absenţa creşterii tensiunii arteriale la efort sau inducerea hipotensiunii pot fi datorate obstrucţiei tractului de ejecţie al VS, tulburărilor funcţiei diastolice şi/sau ischemiei miocardice, asociindu-se cu un risc crescut de moarte subită3; 2) diagnosticul ischemiei miocardice; 3) provocarea aritmiilor ventriculare. Testarea de efort trebuie supravegheată cu atenţie[3], existând riscul producerii de aritmii ameninţătoare de viaţă cu necesar de resuscitare imediată.

Examenul radiologic convenţional este necaracteristic.

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă (RM cardiacă) este esenţială pentru descrierea funcţiei şi morfologiei VS/VD, cât şi pentru aprecierea gradului de fibroză miocardică [15]. IRM cardiacă este utilă în cazurile de CMH uşoară sau localizată sau în cazurile unor ferestre ecografice suboptimale [1]; este superior ecocardiografiei pentru diagnosticul fibrozei miocardice, prin utilizarea agenţilor de contrast pe bază de gadolinium. Prezenţa tardivă a distribuţiei gadoliniumului în ţesutul fibrozat apare la 65% din cazurile de CMH (LGE - „late gadolinium enhancement"), cel mai frecvent în porţiunile hipertrofiate (Figura 5). Studii recente au arătat că fibroza demonstrată prin LGE are valoare prognostică importantă pe termen lung [16], fiind asociată cu un risc crescut de mortalitate cardiovasculară.

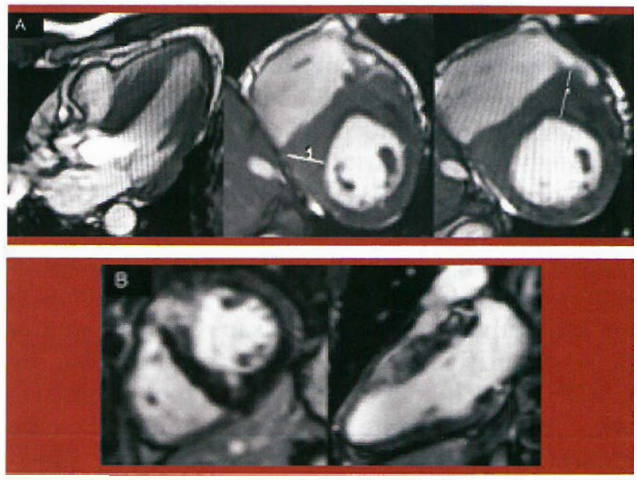


Figura 5. - *A.* Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă, CMH antero- şi inferoseptală, cu grosimea SIV 22 mm. *B.* Prezenţa prizei de contrast (LGE) la nivelul segmentelor hipertrofiate, arătând gradul de fibroză la acest nivel.

Testul cardiopulmonar. Efectuat în laboratoarele cu expertiză, testarea capacităţii funcţionale este esenţială, reducerea consumului maxim de oxigen şi un prag anaerob redus având atât valoare diagnostică (diagnostic diferenţial cu hipertrofia fiziologică a sportivilor de performanţă), cât şi prognostică, fiind recomandat înaintea transplantului cardiac [1•]

Explorarea invazivă are indicaţii limitate în CMH, principalele elemente de diagnostic fiind furnizate de ecocardiografie sau RM cardiacă. Explorarea angiografică *(prin coronarografie)* exclude boala coronariană aterosclerotică la pacienţii cu durere toracică şi se impune ca evaluare preoperatorie la pacienţii adulţi care necesită intervenţie de chirurgie cardiovasculară. Explorarea prin *ventriculografie* este utilă pentru cuantificarea severităţii

insuficienţei mitrale secundare. Măsurarea invazivă a gradientului presionai intraventricular se realizează rar angiografic, în situaţii de imagine ecocardiografică suboptimală.

Studiul electrofiziologie este recomandat la pacienţii cu tulburări de ritm supraventriculare persistente sau recurente, în cazul tulburărilor de conducere, al aritmiilor ventriculare susţinute, documentate şi simptomaticei [7].

Biopsia endomiocardică are indicaţii limitate, doar pentru diagnosticul fenocopiilor, când celelalte teste nu pot confirma forma de boală [1].

Studiile genetice. Deşi rămân dificil de efectuat, consumatoare de timp şi costisitoare, testele genetice pentru identificarea mutaţiilor implicate în CMH pot fi efectuate prin analiza întregului genom uman sau doar a genelor deja identificate ca fiind responsabile de CMH [1] (Tabelul 1). Aceste teste pot identifica cele mai frecvente gene sarcomerice care determină boala, precum şi unele dintre genele implicate în determinismul fenocopiilor (în vederea diagnosticului diferenţial). În prezent, ghidul European pentru evaluarea pacienţilor cu CMH recomandă testarea genetică pentru: I) pacienţii cu diagnosticul de CMH, pentru evidenţierea mutaţiei ce trebuie evaluată la descendenţi; 2) post-mortem, în vederea iniţierii screening-ului familial; 3) pentru diagnosticul diferenţial al fenocopiilor. Testarea genetică poate fi utilă şi în cazul unor forme uşoare de hipertrofie VS, ca de exemplu la atleţi sau hipertensivi, în vederea stabilirii diagnosticului pozitiv.

În ceea ce priveşte rudele de gradul I ale pacienţilor cu CMH, ghidul [1] recomandă testare genetică şi ulterior escaladarea investigaţiilor doar în condiţii de pozitivitate a defectului genetic. În cazul familiilor fără o mutaţie genetică identificată şi boală CMH manifestă, rudele de gradul I trebuie evaluate prin ECG si ecocardiografie, repetate la 2-5 ani sau în azul apariţiei simptomelor. În ceea ce priveşte purtătorii de mutaţie genetică fără expresie clinică, ghidul recomandă urmărire regulată prin ECG şi ecocardiografie. La această din urmă categorie de pacienţi, se permite activitate sportivă competiţională în funcţie de tipul de mutaţie şi tipul de sport.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al CMH se defineşte printr-o grosime 2:15 mm a cel puţin unui segment din pereţii VS la ecocardiografie, RM cardiacă sau tomografie computerizată [1, 2] Diagnosticul formelor obstructive, simptomatice, este în general simplu: prezenţa de simptome şi semne caracteristice, în condiţiile modificărilor ECG şi ecocardiografice. Mult mai dificil este diagnosticul formelor neobstructive, asimptomatice, mai ales în condiţiile prezenţei unei hipertrofii moderate de 13-14 mm la nivelul unui perete ventricular sau localizat doar la nivel segmentar. Diagnosticul corect presupune date din istoricul familial, modificări ECG, imagistică şi teste genetice [1, 2, 18].

Diagnosticul diferenţial clinic se face, în cazul formelor obstructive, cu *stenoza aortică şi regurgitarea mitrală.* Suflul sistolic din CMH obstructivă are caractere distincte şi variaţii semnificative de intensitate în raport cu numeroşi factori fiziologici şi farmacologici.

Mult mai important este diagnosticul diferenţial al *HVS.* Hipertrofia ventriculară din CMH, mai ales din formele neobstructive, trebuie diferenţiată de alte HVS de cauză hemodinamică, cum ar fi hipertensiunea arterială complicată cu HVS, situaţie des întâlnită. Totodată, este dificilă diferenţierea de unele forme de HVS de cauză nehemodinamică, precum hipertrofia din fenocopii sau cordul la atleţi [1, 2, 19] (Tabelul 4).

Diagnosticul diferenţial al CMH de **cordul hipertensiv** este dificil. Pentru CMH pledează următoarele criterii: 1) modificări mari ale repolarizării VS pe ECG; 2) hipertrofie marcată la ecocardiografie, inclusiv de VD; 3) prezenţa unei disfuncţii diastolice severe; 4) prezenţa LGE la RM cardiacă; 5) istoricul familial [2].

Pentru HTA complicată cu HVS pledează: 1) ECG normal sau doar semne de hipervoltaj fără modificări de fază terminală; 2) regresia HVS după 6-12 luni de control a TA; 3) prezenţa „bureletului septal" tipic la vârstnici [1, 20].

TABELUL 4. **Criterii de diferenţiere dintre CMH şi cordul atletic [19]•**

Criteriu	Sportivi	CMH
• Diametrul telediastolic al VS	>55 mm	45-55 mm
• Grosimea septului interventricular	<13 mm	2:15 mm
• HVS asimetrică	Nu	Da
• Dilatare atrială marcată	Nu	Da
• Hipertrofie de VD	Nu	Da
• Disfuncţie diastolică	Nu	Da
• Disfunctie sistolică longitudinală sau globală	Nu	Da
Reducerea grosimii pereţilor după decondiţionare fizică	Da	Nu
Anomalii ECG	Da/Nu	**Da,** marcate
Istoric familial de CMH	Nu	Da
Consumul maxim de O_2 la testul cardiopulmonar >45 ml/kg/min (>110% din cel prezis)	Da	Nu

CMH: cardiomiopatie hipertrofică; *ECG:* electrocardiogramă; *HVS:* hipertrofie de ventricul stâng; *VD:* ventricul drept; *VS:* ventricul stâng.

Diagnosticul diferenţial al CMH cu HVS **din fenocopii** poate fi, de asemenea, dificil. Pledează pentru fenocopii asocierea cu alte tablouri clinice, cum ar fi afectarea altor organe (în bolile infiltrative), slăbiciunea musculară, sindrom de preexcitaţie şi anumite aspecte particulare ecocardiografice.

Unul dintre cele mai importante diagnostice diferenţiale este cel dintre HVS din CMH şi HVS fiziologică întâlnită la **cordul atletic** [19, 20] (Tabelul 4). Cea mai frecventă cauză de deces la sportivii de performanţă sub 35 de ani este CMH (50%). Diagnosticul diferenţial are implicaţii multiple: I) absenţa diagnosticului de CMH (fals negativ) la un sportiv de performanţă care are boala îl supune la un risc crescut de moarte subită; 2) diagnosticul eronat (fals pozitiv) de CMH la un sportiv de performanţă duce automat la întreruperea activităţii sportive, cu implicaţii majore la nivel individual şi colectiv [19, 21]. Spre deosebire de hipertrofia din CMH, antrenamentul fizic susţinut determină modificări cardiace morfologice şi funcţionale adaptative pentru a putea răspunde cerinţelor hemodinamice specifice. HVS la sportivi este caracterizată printr-o dispunere normală a colagenului şi conservarea arhitecturii cardiace, asociind funcţie cardiacă normală sau „supranormală", fără progresie către insuficienţă cardiacă [19]. Deşi modificările fiziologice adaptative, cardiace, apărute la sportivii de performanţă se pot asemăna cu cele întâlnite în CMH, există mai multe criterii de diagnostic diferenţiaP, [19, 20, 21] (Tabelul 4).

EVOLUŢIE, COMPLICAŢU, PROGNOSTIC

Evoluţie. *Mortalitatea anuală* la pacienţii cu CMH este de 0,5%/an la adulţi şi de cca. 2%/an la copii3. Se consideră că CMH este o boală cu prognostic favorabil şi cu speranţă de viaţă apropiată de cea a populaţiei generale [5]. În urma ameliorării diagnosticului, a evaluării riscului de moarte subită, precum şi a folosirii defibrilatorului implantabil, mortalitatea precoce a fost înlocuită de mortalitatea prin insuficienţă cardiacă, ca formă de deces cel mai frecvent întâlnită în CMH. Datorită variabilităţii de progresie a bolii se recomandă urmărirea periodică, cel puţin o dată pe an, în centre specializate.

Complicaţiile principale ale CMH sunt reprezentate de: 1) moartea subită cardiacă; 2) insuficienţa cardiacă; 3) aritrniile ventriculare; 4) aritmiile supraventriculare; 5) endocardita infecţioasă; 6) complicaţiile tromboembolice;

7) complicaţii asociate sarcinii survenite la mama cu CMH.

• *Moartea subită cardiacă (MSC)* are o incidenţă anuală de 1-2%, în continuă scădere prin ameliorarea evaluării riscului şi a folosirii defibrilatorului implantabil; reprezintă complicaţia cea mai de temut a CMH [1, 2, 22]. Cauza cea mai frecventă este fibrilaţia ventriculară, dar pot fi întâlnite şi asistola, blocul AV sau disociaţia electro-mecanică. Frecvent survine la tineri până la vârstă mijlocie, fără semne sau simptome premonitorii, de obicei după un efort fizic susţinut, putând fi uneori prima manifestare a bolii[3].

Evaluarea riscului de moarte subită la pacienţii cu CMH cuprinde **istoricul familial, date clinice** şi **paraclinice** (monitorizare Holter ECG de 48 de ore, metode imagistice, răspunsul funcţional la efort). Această evaluare are rol prognostic şi generează implicaţii terapeutice majore[1, 3] (Tabelul 5). Există şi alte subgrupe de pacienţi cu CMH care au un risc moderat de moarte subită, cum ar fi: 1) pacienţii cu disfuncţie sistolică globală (scăderea FEVS <50%); 2) pacienţii cu ischemie miocardică dovedită sau anevrism apical (mai ales dacă au şi boală coronariană aterosclerotică asociată sau compresie arterială prin punţi musculare); 3) pacienţii cu fibroză miocardică la RM cardiacă, cu LGE ≥15% din masa VS[2,3]. Studiile electrofiziologice nu au demonstrat o valoare predictivă pentru riscul de moarte subită şi nu sunt indicate la pacienţii cu CMH pentru stratificarea riscului[1]. Nu în ultimul rând, dintre formele clinico-genetice, mutaţiile genei lanţului greu al beta-miozinei *(MYH7)* şi mutaţiile genei troponinei T *(TNNT2)* sunt asociate cu un risc crescut de moarte subită[2,4].

TABELUL 5. **Principalii predictori pentru moartea subită la pacienţii cu CMH[1•]**

Predictor	Caracteristici
Vârsta	Vârsta tânără, care asociază mai frecvent HVS extremă, aritmii ventriculare nesuţinute, sincope recurente.
Tahicardia ventriculari nesuţinuti	Prezenţa a cel puţin 3 ESV cu o frecvenţă >120/min la înregistrarea Holter ECG pe 48 de ore; acest risc este mai mare când episoadele sunt repetitive, sunt asociate cu simptome (sincope), şi/sau survin la tineri.
Grosimea maximi a pereţilor VS	HVS severă şi extinsă, cu grosimea pereţilor ventriculari ≥30 mm la adulţi.
Istoric familial de MS la virsti tiniri	Moarte subită la rudele de gradul I sub vârsta de 40 ani (în prezenţa sau absenţa diagnosticului de CMH) sau la orice vârstă dacă diagnosticul de CMH a fost pus; riscul creşte cu numărul de morţi subite în familie.
Sincope	Prezenţa de sincope, de efort sau de repaus, mai ales la tineri şi mai ales dacă sunt recurente (în timpul a 6 luni).
Diametrul AS	Diametrul AS se corelează pozitiv cu riscul de MS.
Obstrucţia în tractul de ejecţie al VS	Prezenţa obstrucţiei în tractul de ejecţie al VS, cu risc direct proporţional cu gradul acesteia.
Răspunsul tensional la testarea de efort	Absenţa creşterii tensiunii arteriale cu cel puţin 20 mmHg la efort sau apariţia hipotensiunii (o scădere cu peste 20 mmHg) pot să apară la 1/3 din pacienţii cu CMH. Acest răspuns anormal la efort se datorează scăderii rezistenţei vasculare şi a unui debit cardiac inadecvat. Riscul de MSC este prezent la vârsta sub 40 de ani şi se datorează probabil hipoperfuziei coronariene consecutive, cu generarea de ischemie miocardică importantă.

AS: atriul stâng; *CMH:* cardiomiopatie hipertrofică; *ECG:* electrocardiogramă; *ESV:* extrasistole ventriculare; *HVS:* hipertrofie ventriculară stângă; *MS:* moarte subită; *VS:* ventricul stâng.

• *Insuficienţa cardiacă.* În fazele precoce, aceasta este determinată de disfuncţia diastolică severă, cu prezervarea fracţiei de ejecţie, pentru ca în stadiile tardive să fie determinată de dilatarea cardiacă şi disfuncţia sistolică globală. În această fază, se asociază cu progresia ischemiei miocardice cronice, fibroză interstiţială, tahiaritmii supraventriculare. Insuficienţa cardiacă apare la aproximativ 3% dintre pacienţii cu CMH[1, 2] Din punct de vedere clinic, domină fenomenele congestive, cu limitarea importantă a capacităţii de efort şi instalarea frecventă a fibrilaţiei atriale permanente. VS suferă un proces de remodelare, cu dilatare cavitară şi diminuarea grosimii pereţilor prin fibroză extensivă. Disfuncţia sistolică şi dilatarea VS duc la scăderea gradientului intraventricular preexistent. Boala trece astfel de la aspectul caracteristic de CMH (VS hipertrofiat, hiperdinamic, cu o cavitate mică) la aspecte comune cu alte forme de insuficienţă cardiacă, cu o scădere severă a FEVS sau o disfuncţie diastolică foarte severă, cu dilatare biatrială şi aspect de restricţie. Se pot asocia regurgitare mitrală şi tricuspidiană severe, precum şi hipertensiune arterială pulmonară semnificativă. Singurul factor de predicţie a acestei complicaţii este istoricul familial de evoluţie către insuficienţă cardiacă „end-stage", iar singurul tratament valid este transplantul cardiac[1, 3].

• *Aritmiile ventriculare* (extrasistolele şi tahicardia ventriculară nesusţinută) sunt evenimente comune la pacienţii cu CMH, descoperite la monitorizarea Holter ECG pentru 48 de ore; 80% dintre pacienţi au extrasistole ventriculare şi 30% au episoade de tahicardie ventriculară nesusţinută. Episoadele de tahicardie ventriculară nesusţinută cresc riscul de moarte subită, acest risc fiind amplificat de repetiţia episoadelor aritmice[1, 2, 25]. Nu a fost demonstrată clar relaţia prognostică între extrasistolele ventriculare şi riscul de moarte subită. Tahicardia ventriculară susţinută este de obicei simptomatică şi are risc major de moarte subită.

• *Aritmiile supraventriculare* sunt frecvente. Fibrilaţia atrială paroxistică sau flutterul atrial apar la cca. 20% dintre pacienţii cu CMH, având o frecvenţă de peste 4 ori mai mare decât în populaţia generală[3]. Instalarea lor duce la pierderea pompei atriale, în condiţiile unei presiuni de umplere ventriculară crescute, ceea ce poate determina instabilitate hemodinamică cu hipotensiune, angină şi/sau edem pulmonar acut. Apariţia fibrilaţiei atriale reprezintă un factor independent de prognostic rezervat la pacienţii cu CMH, prin asocierea riscului tromboembolic. Nu există asocieri relevante directe între fibrilaţia atrială şi riscul de moarte subită.

• *Endocardita infecţioasă* apare la 1-5% dintre pacienţii cu CMH obstructivă şi implică, de obicei, valva mitrală. Ocazional, procesul infecţios poate fi localizat pe sigmoidele aortice sau la nivelul endocardului parietal al septului, la contactul cu foiţa anterioară a valvei mitrale. În cazul suspiciunii de endocardită infecţioasă la un bolnav cu CMH, se impune efectuarea ecografiei transesofagiene.

• *Complicaţiile tromboembolice,* în special accidentul vascular cerebral şi emboliile periferice, au prevalenţă crescută (27%) la pacienţii ce asociază fibrilaţie atrială şi CMH[1].

• *Sarcina* poate constitui un factor agravant din punct de vedere hemodinamic la pacientele cu CMH, având în vedere modificările fiziologice care o însoţesc (creşterea voiumului circulant, scăderea rezistenţelor periferice şi statusul procoagulant)[1]. Fiecare pacientă cu CMH trebuie consiliată asupra metodelor de contracepţie şi a riscului pe care îl generează o sarcină, atât matern, cât şi fetal, prin transmiterea bolii la descendenţi. Cele mai multe femei cu CMH, cu formă uşoară sau medie de obstrucţie, asimptomatice, cu funcţie sistolică normală de VS, prezintă un risc mic de mortalitate maternă şi unul moderat de creştere a morbidităţii. În schimb, o obstrucţie severă în tractul de ejecţie, prezenţa simptomelor sau a disfuncţiei sistolice moderate de VS asociază un risc mare de morbi-mortalitate. Disfuncţia

sistolică severă de VS în cadrul CMH contraindică sarcina[26].

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului sunt: 1) ameliorarea simptomelor; 2) prevenirea complicaţiilor şi, în special, a morţii subite; 3) consilierea familiaJă[3]. Principiile terapeutice includ: *terapia farmacologică,* respectiv *terapia nefarmacologică.* Aceasta din urmă presupune măsuri generale, miomectomie chirurgicală, alcoolizare percutană a primei ramuri septale, implantarea de defibrilator intern şi transplant cardiac.

Tratamentul obstrucţiei tractului de ejecţie al VS. *Măsurile generale* sunt importante şi constau în aport lichidian adecvat pentru evitarea deshidratării (şi a reducerii presarcinii cu accentuarea obstrucţiei). Se recomandă evitarea efortului fizic intens şi a sportului de performanţă. Totodată, trebuie evitate situaţiile şi medicamentele care pot induce sau accentua obstrucţia (Tabelul 3).

Terapia farmacologică include utilizarea: 1) beta-blocantelor; 2) blocantelor canalelor de calciu (verapamil şi diltiazem); 3) antiaritmicelor (amiodarona şi disopiramida); 4) diureticelor1, [2].

Beta-blocantele se administrează pentru ameliorarea obstrucţiei în tractul de ejecţie al VS[2]. Acestea au efect benefic prin următoarele mecanisme: 1) efect inotrop negativ, care determină reducerea gradientului intraventricular în repaus, dar mai ales împiedică creşterea acestuia la efort; 2) scad consumul miocardic de oxigen şi reduc ischemia miocardică; 3) ameliorează funcţia diastolică, mai ales prin alungirea diastolei (secundar bradicardiei); 4) efect antiaritmic. Se recomandă beta-blocantele fără efecte vasodilatatoare, titrate până la doza maxim suportată, cum ar fi metoprololul 200 mg/zil, [27].

Blocantele canalelor de calciu sunt recomandate pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii cu obstrucţie de repaus sau provocată, care au contraindicatii sau nu tolerează beta-blocantele[1, 27]. Ele a ţionează prin următoarele mecanisme: I) efect inotrop negativ, cu reducerea gradientului intraventricular în repaus, dar mai ales la efort; 2) ameliorează funcţia diastolică; 3) scad consumul miocardic de oxigen şi reduc ischemia miocardică. Se recomandă verapamil, titrat până la doza maximă de 240-360 mg/zi sau, în caz de contraindicaţii sau intoleranţă la verapamil, se poate utiliza diltiazem, titrat până la 360 mg/zi[1, 27]. Dihidropiridinele nu sunt recomandate, deoarece pot creşte gradientul intraventricular prin efect vasodilatator periferic[1, 2] Reacţiile adverse posibile ale calciu-blocantelor sunt legate de vasodilataţia sistemică şi hipotensiune, cu creşterea paradoxală a gradientului intraventricular, precum şi bradicardie excesivă. În consecintă, tratamentul trebuie atent monitorizat din punct de vedere al răspunsului tensiunii arteriale şi al frecvenţei cardiace. Nu există date care să sugereze avantaje din combinarea verapamilului cu un beta-blocant. Combinaţia celor 2 creşte riscul de reacţii adverse (hipotensiune şi bradicardie).

Medicaţia antiartimică, cu viză dublă în CMH, pentru reducerea obstrucţiei tractului de ejecţie, respectiv efect antiaritmic, este disopiramida, un antiaritmic de clasă IA, titrată până la doza maximă de 400-600 mg/zi, în asociere cu beta-blocant (sau verapamil). Creşte durata de efort şi capacitatea funcţională la pacienţii cu forme obstructive de CMH. Este însă slab tolerată, în special la vârstnici, din cauza proprietăţilor vagolitice. În plus, dozele mari de disopiramidă pot avea efecte proaritmice, în CMH favorizând apariţia de aritmii ventriculare grave prin creşterea intervalului QT[1]. Amiodarona, în doze uzuale antiaritmice (200-400 mg/zi) ar putea fi utilizată la pacienţii cu aritmii ventriculare, fără dovadă de reducere a riscului de moarte subită[1].

Diureticele de ansă sau cele tiazidice în doza mică sunt indicate pentru reducerea congestiei pulmonare la pacienţii cu dispnee importantă. Se recomandă prudenţă în utilizarea

lor din cauza riscului de creştere a gradientului intraventricular prin hipovolemie[36].

Tratamentul invaziv de reducere a obstrucţiei din tractul de ejecţie cuprinde: 1) tratamentul chirurgical; 2) ablaţia septală percutană cu alcool; 3) implantarea de stimulator cardiac de tip bicameral[1, 2, 28]. Se recurge la manevre invazive în următoarele condiţii: 1) gradient în tractul de ejecţie al VS 50 mmHg; 2) dispnee clasă funcţională NYHA III-IV; 3) sincope de efort recurente în ciuda tratamentului maximal. Terapia nefarmacologică poate fi indicată şi la pacienţii cu simptomatologie uşoară sau medie (NYHA I-II), cu gradient de repaus sau provocat 50 mm Hg şi prezenţa concomitentă a unui SAM moderat-sever cu insuficienţă mitrală secundară, fibrilaţie atrială sau dilataţie severă a AS[1•]

Tratamentul chirurgical. Intervenţia chirurgicală, denumită *miomectomie septală stângă transaortică (procedeul Morrow),* se realizează prin excizia unui fragment dreptunghiular din septul interventricular (de 5-8 g), imediat sub valva aortică, în regiunea adiacentă contactului valvă mitrală - sept. Intervenţia se realizează sub controlul ecocardiografiei transesofagiene intraoperatorii. Consecinţele miomectomiei sunt multiple: 1) reducerea importantă sau dispariţia gradientului intraventricular la peste 90% din pacienţi; 2) efect permanent, fără refacerea septului hipertrofiat, excizat; 3) reducerea gradului de insuficienţă mitrală secundară prin eliminarea SAM; 4) reducerea presiunii telediastolice din VS, cu ameliorarea perfuziei miocardice şi, implicit, a capacităţii funcţionale şi a simptomelor[1•] Postoperator, supravieţuirea la 10 ani este de peste 80%[29]. Intervenţia chirurgicală trebuie efectuată în centre performante, mortalitatea operatorie fiind <3%. Complicaţiile intraoperatorii principale constau în apariţia unui bloc atrioventricular complet care necesită implantarea de stimulator cardiac permanent (3-10%) sau apariţia unui defect septal ventricular care necesită închidere (1%). *Chirurgia de valvă mitrală concomitentă* (11-20%), presupune reparare valvulară cu restaurarea funcţionalităţii corecte a valvei. Ea se realizează atunci când insuficienţa mitrală este severă30, [31]_ Miomectomia septală este metoda preferată de tratament a CMH cu obstrucţie severă sau fibroză miocardică extensivă şi este de ales la pacienţii tineri, dacă asociază şi leziuni ale valvei mitrale. Uneori, miomectomia se completează cu *by-pass aorto-coronarian,* în caz de boală coronariană aterosclerotică asociată.

Ablaţia percutană septală cu alcool constă în injectarea de alcool (1-3 ml) în prima ramură perforantă septală a arterei interventriculare anterioare. Se utilizează un microcateter de angioplastie pentru alcoolizare[2]. Protecţia arterei interventriculare anterioare se realizează prin inflaţia unui balon în ostiul ramurii septale, care împiedică fluxul retrograd de alcool spre artera interventriculară anterioară. Se realizează un infarct localizat al septului interventricular în porţiunea sa superioară, cu o cicatrice care determină subţierea progresivă a septului şi reducerea îngroşării sistolice a acestuia. Se obţine scăderea obstrucţiei (la cca. 80% dintre pacienti) şi reducerea regurgitării mitrale secundare. Metoda este eficientă în ameliorarea simptomelor şi creşterea capacităţii de efort. Mortalitatea intraprocedurală este de cca. 2%, relativ similară cu a intervenţiei chirurgicale. Complicaţiile intraprocedurale sunt blocul atrioventricular complet, care necesită implantare de stimulator cardiac permanent (7-20%, mai frecvent decât în cazul miomectomiei), infarct miocardic anterior (prin scurgerea retrogradă a alcoolului în artera interventriculară anterioară) sau aritmii ventriculare maligne. Avantajele ablaţiei cu alcool faţă de miomectomie constau din evitarea bypass-ului cardiopulmonar şi a riscurilor sale (în special la persoanele vârstnice), timpul de recuperare mai scurt, în condiţiile unor ameliorări simptomatice relativ similare şi a unei mortalităţi generale egale între cele două tipuri de proceduri2. Cu toate acestea, rata mai mare de complicaţii periprocedurale şi riscurile poten-

ţiale pe termen lung (prin producerea unui infarct) fac ca metoda sa fie rezervată în special pentru pacienţii vârstnici, mai ales dacă au comorbidităţi semnificative şi risc chirurgical ridicat, în condiţiile unei anatomii coronariene favorabile (artera septală importantă şi accesibilă).

Implantarea stimulatoarelor cardiace de tip bicameral. Sunt relativ puţine dovezi care să susţină utilitatea stimulatorului bicameral pentru reducerea obstrucţiei în tractul de ejecţie al VS34. Mecanismele potenţiale constau în modificarea secvenţei de activare electromecanică dinspre apexul VD spre bază, în aşa fel încât ultima zonă activată este tocmai zona hipertrofiată a septului interventricular. Se recomandă folosirea stimulatoarelor bicamerale pentru reducerea obstrucţiei în tractul de ejecţie la pacienţii cu CMH şi gradient 50 mmHg, în caz de eşec al medicamentelor, contraindicaţii pentru miomectomie sau ablaţie septală cu alcool1.

Tratamentul aritmiilor ventriculare şi prevenţia morţii subite. *Măsuri generale.* Recomandarea generală este de limitare a activităţii fizice susţinute şi de interzicere a activităţii sportive competiţionale [1].

Măsuri farmacologice. Amiodarona, în doze uzuale antiaritmice (200-400 mg/zi) ar putea fi utilizată la pacienţii cu aritmii ventriculare, însă studiile nu demonstrează reducerea riscului de moarte subită [1•] Datorită efectelor secundare multiple ale amiodaronei, s-a încercat utilizarea sotalolului. Utilizarea acestuia trebuie limitată doar la cazurile de CMH cu risc moderat sau înalt de moarte subită, care nu pot beneficia de defibrilator implantabil şi care nu tolerează amiodarona.

Măsuri nefarmacologice. Implantarea defibrilatorului intern este recomandată în prevenţia secundară a morţii subite la pacienţii cu CMH, supravieţuitori ai unui stop cardiac prin TV/FV sau care prezintă episoade de TV ce determină sincope recurente sau instabilitate hemodinamică şi care au speranţă de viaţă de peste 1 an [1]. În prevenţia primară, implantarea unui defibrilator intern ar putea fi indicată la pacienţii cu risc crescut sau moderat de moarte subită, calculat pe baza unui scor (HCM Risk-SCD) recomandat de către ghidurile europene. Administrarea de beta-blocante sau amiodaronă este indicată la pacienţii purtători de defibrilator implantabil şi care continuă să prezinte aritmii ventriculare [1•]

Tratamentul insuficienţei cardiace. *Măsuri farmacologice.* Pentru pacienţii cu CMH şi insuficienţă cardiacă (IC) cu fracţie de ejecţie păstrată, fără semne de obstrucţie în tractul de ejecţie al VS în repaus sau provocat, se recomandă administrarea de beta-blocante, verapamil sau diltiazem pentru ameliorarea simptomelor, iar, în situaţii speciale, administrarea de doze mici de diuretice de ansă sau tiazidice [1]. Pentru pacienţii cu CMH şi IC cu fracţie de ejecţie redusă se recomandă asocierea unui IEC (sau sartan, în cazul în care IEC nu este tolerat) la beta-blocant, pentru ameliorarea simptomelor, reducerea episoadelor de spitalizare şi ameliorare de supravieţuire. Sunt recomandate doze mici de diuretic de ansă sau diuretice economisitoare de K (spironolactona sau eplerenona) asociate medicaţiei cu beta-blocant, IEC/sartan, în vederea reducerii episoadelor de spitalizare şi a morţii premature. Digoxin în doze mici poate fi utilizat în cazul pacienţilor cu CMH fără obstrucţie, aflaţi în fibrilaţie atrială permanentă, pentru controlul alurii ventriculare, dacă există dovada absenţei aritmiilor ventriculare.

Măsuri nonfarmacologice. Terapia de resincronizare cardiacă este indicată la pacienţii cu CMH, gradient în tractul de ejecţie al VS de maxim 30 mmHg, simptome refractare la tratamentul maximal, clasă funcţională NYHA II-IV, FEVS <50%, prezenţa BRS major cu o durată a QRS >120 ms. Este indicată această metodă terapeutică în vederea ameliorării simptomelor [1]. *Transplantul cardiac* este rezervat pacienţilor cu CMH care ajung în stadiile finale ale bolii, cu simptome refractare la tratamentul maximal, în clasă funcţională **NYHA III-IV,** fără gradient intraventricular.

Tratamentul aritmiilor supraventriculare. Fibrilaţia atrială (FiA) este cea mai frecventă aritmie la pacienţii cu CMH. Debutul acut al FiA se însoţeşte de fenomene de IC acută şi trebuie tratată conform ghidurilor în vigoare: cardioversie electrică în situaţia instabilităţii hemodinamice sau chimică, cu amiodaronă i.v., în cazul prezenţei dispneei sau anginei pectorale. FiA cu debut peste 48 de ore, necesită anticoagulare minim 3 săptămâni şi controlul alurii ventriculare, urmată de cardioversie electrică după verificarea absenţei trombilor auriculari/atriali prin ecografie transesofagiană. Având în vedere riscul crescut de AVC ischemic la pacienţii cu CMH şi FiA (paroxistică, persistentă sau permanentă) se recomandă administrarea tratamentului anticoagulant pe termen lung. Anticoagulantele directe, respectiv anticoagulantele tip antivitamina K se utilizează pentru prevenţia episoadelor trombotice la aceşti pacienţi. La pacienţii la care s-a obţinut ritmul sinusal, menţinerea acestuia se face cu amiodaronă[1]. Pentru controlul alurii ventriculare la pacienţii cu CMH şi FiA persistentă sau permanentă se pot folosi beta-blocantele, verapamilul sau diltiazemul. Controlul alurii ventriculare trebuie evaluat la efort. Imposibilitatea de control medicamentos al frecvenţei cardiace impune ablaţia de nod atrioventricular şi cardiostimulare permanentă[1]. Ablaţia prin cateter a FiA la pacientii cu CMH se ia în considerare în lipsa dilatării severe de atriu stâng şi care asociază simptomatologie refractară la terapia medicamentoasă sau au contraindicaţii/reacţii adverse la terapia antiaritmică.

BIBLIOGRAFIE

I. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe MB, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014; 35: 2733-2779.

2. D. Vinereanu. Cardiomiopatia hipertrofică în: Cardiomiopatii. Miocardite. Insuficienţa cardiacă. Sub redacţia L. Gherasim, Ed Medicală Bucureşti 2010: 67-97.

3. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy - present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. J Am Coli Cardio! 2014; 64: 83-99.

4. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. Biomark Med 2013; 7: 505-516.

5. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. Heart 2013; 99: 1800-1811.

6. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinica! outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003; 348: 295-303.

7. Watkins H, Ashrafian H, McKenna WJ. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux. Heart 2008; 94: 1264-1268.

8. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and elinica! implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coli Cardio! 2009; 54: 191-200.

9. Rajiv C, Vinereanu D, Fraser AG. Tissue Doppler imaging for the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Curr Opin Cardio!. 2004; 19: 430-436.

IO. Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. Eur J Echocardiogr 2009; IO: iii9-14.

11. Kelley-Hedgepeth A, Maron MS. Imaging techniques in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep 2009; 6: 135-141.

12. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. Circulation 2003; 108: 395-398.

13. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Schiano Lomoriello V, Zacă V, et al. Speckle-Tracking Echocardiography A New Technique for Assessing Myocardial Function. J Ultrasound Med 2011; 30: 71-83.
14. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA,Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardio! 2005; 45: 697-704.
15. O'Hanlon R, Assomull RG, Prasad SK. Use of cardiovascular magnetic resonance for diagnosis and management in hypertrophic cardiomyopathy. Curr Cardio! Rep 2007; 9: 51-56.
16. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinica] outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5: 370-377.
17. Inada K, Seiler J, Roberts-Thomson KC, Steven D, Rosman J, John RM, et al. Substrate characterization and catheter ablation for monomorphic ventricular tachycardia in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 201 I; 22: 41-48.
18. Spirite P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. BMJ 2006; 332: 1251-1255.
19. Florescu M, Cinteză M, Palombo C, Vinereanu D. Diagnosticul diferential între cordul la atleţi şi hipertrofia cardiacă patologică. În: Progrese în cardiologie. Ed Media Med Publicis 2008; 137-151.
20. Florescu M, Stoicescu C, Magda S, Petcu 1, Radu M, Palombo C, Cinteză M, Lichiardopol R, Vinereanu D. ,,Supranonnal" cardiac function in athletes related to better arterial and endothelial function. Echocardiography 20 IQ 27: 659-667.
21. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. Prog Cardiovasc Dis 2012; 54: 387-396.
22. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, Shah J, Ward D, Dickie S, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2006; 92: 785-791.
23. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2014; 30: 484-495.
24. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coli Cardio! 2009; 54: 201-2 I I.
25. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coli Cardio! 2003; 42: 873-879.
26. Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, lung B, Kirby M, Maas AH, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 3147-3197.
27. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. Circ Heart Fail 2013; 6: 694-702.
28. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. Eur Heart J 2009; 30: 1080-1087.
29. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Naji P, Thamilarasan M, Lytle BW, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation 2013; 128: 209-216.
30. Hodges K, Rias CG, Aguilera J, Borden R, Alashi A, Blackstone EH, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized HOCM center. J Thorac Cardiovasc Surg. December 28, 20 I 8 [Epub ahead ofprint].
31. Solomon SD, Wolff S, Watkins H, et al. Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of the beta-myosin heavy chain gene. J Am Coli Cardiol.1993;22:498-505.

32. Thind M, Joson M, Gaba S, et al. Incremental Value of Live/Real Time Three- Dimensional Transthoracic Echocardiography over Two-Dimensional Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy with Mid-Ventricular Obstruction and Apical Aneurysm. Echocardiography. 2014;2014:24. doi: lQ1111/echo.12848.
33. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, et al. American Society of Echocardiography Clinica! Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:473-98.
34. van Dalen BM, Kauer F, Soliman OII. Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2009;95:657-61.
35. Parato VM, Antoncecchi V, Sozzi F, Marazia S, Zito A, Maiello M, Palmiero P; Italian Chapter of lSCU. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Ultrasound. 2016 Aug 12;14(1):30. doi: I0.1186/sl2947-01 6-0072-5.
36. Sen-Chowdhry, Srijita & Jacoby, Daniel & Moon, James & McKenna, William. (20 I 6). Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. Nature Reviews Cardiology. 13. 10.1038/nrcardio.2016.140.

CAPITOLUL

30 Cardiomiopatiile restrictive

Definiţie 617
Etiologie 617
Tablou clinic 617
Diagnostic paraclinic 618
Principii de tratament 622
Forme particulare de CMR 623
Amiloidoza cardiacă 623
Sarcoidoza cardiacă 625
Hemocromatoza cardiacă 627
Fibroza endomiocardică 628
Sindroamele hipereozinofilice 629
Bibliografie 629

DEFINIŢIE

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este o cardiomiopatie rară, caracterizată prin scăderea elasticităţii pereţilor ventriculari, ce conduce la alterarea umplerii ventriculare în prezenţa unei grosimi normale a pereţilor şi a unei funcţii sistolice normale [1]. Definiţia CMR a fost totdeauna dificilă deoarece fiziologia restrictivă poate apărea în patologii diverse. În sistemul de definire al Societăţii Europene de Cardiologie, diagnosticul de CMR este susţinut de o fiziologie restrictivă care apare în prezenţa unor volume ventriculare diastolice şi sistolice normale sau reduse, cu grosime parietală normală [2]. Deşi se consideră că funcţia sistolică este prin definiţie păstrată, contractilitatea poate avea anomalii subclinice.

Incidenţa exactă a CMR este greu de stabilit, mai ales în contextul unei etiologii diverse. Este considerată cea mai rară dintre cardiomiopatii, mai ales în formele sale familiale şi, respectiv, idiopatice.

ETIOLOGIE

Conform clasificării adoptate în 2008 de Societatea Europeană de Cardiologie, cardiomiopatiile se pot împărţi în *familiale* (cu defect genetic cunoscut sau nu) şi, respectiv, *non-familiale* [1] (Tabelul I).

În bilanţul etiologic al pacienţilor cu tablou de CMR, trebuie ţinut cont de posibilităţile etiologice diverse ale acestei cardiomiopatii. În acest context, CMR poate fi clasificată ca *infiltrativă, boală de stocare, noninfiltrativă* şi *endomiocardică* [3] (Tabelul II).

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al CMR se poate instala la orice vârstă, în funcţie de tipul etiologic. Manifestările sunt legate de prezenţa congestiei sistemice şi pulmonare. Astfel, cele mai frecvente simptome sunt dispnee, fatigabilitate, edeme periferice, palpitaţii. Uneori, prima prezen-

TABELUL I. **Clasificarea europeană a CMR** [modificată după (1)]

familială	Non-familială
Familială, fără mutaţie cunoscută	Amiloidoză AL
Mutaţii gene sarcomerice Troponină I Lanţ uşor miozină	Fibroză endomiocardică Sindrom hipereozinofilic Idiopatică Medicamente (busulfan, erotamină, serotonină, metisergid, agenţi mercur)
Amiloidoză familială Transtiretină (CMR + neuropatie) Apolipoproteină (CMR + nefropatie)	Sindrom carcinoid cu afectare cardiacă
Desminopatie	Sindrom postiradiere toracică
Pseudoxantoma elasticum	Postmedicamentoasă (antracicline)
Hemocromatoză	Cancere metastatice
Boli de stocare glicogen	
Boala Anderson-Fabry	

TABELUL II. **Cauzele cardiomiopatiei restrictive** [modificat după (3)]

Patologie	Mod de apariţie
Amiloidoză	Dobândită/ familială
Sarcoidoză	Dobândită
Hiperoxalurie primară	Familială
B011_a•lo	
Boala Fabry	Familială
Boala Gaucher	Familială
Hemocromatoza ereditară	Familială
Boli de stocare glicogen	Familială
Mucopolizaharidoza tip I (Hurler)	Familială
Mucopolizaharidoza tip II (Hunter)	Familială
Boala Niemann-Pick	Familială
Noninfiltrativă	
Idiopatică	Dobândită
Cardiomiopatia diabetică	Dobândită
Sclerodermia	Dobândită
Miopatii miofibrilare	Familială
Pseudoxantoma elasticum	Familială
Mutaţii proteine sarcomerice	Familială
Endomiocardici	
Sindrom carcinoid	Dobândită
Fibroză endomiocardică	
Idiopatic	Dobândită
Sindrom hipereozinofilic	Dobândită
Leucemie cronică hipereozinofilică	Dobândită
Medicamente (serotonină, metisergid, ergotamină, busulfan)	Dobândită
Fibroelastoză miocardică	Familială
Secundare cancerului/terapiilor oncologice	
Medicamente (antracicline)	Dobândită
Iradiere toracică	Dobândită
Determinări secundare cardiace	Dobândită

tare poate fi legată de evenimente tromboembolice în contextul dilatării atriale şi apariţiei fibrilaţiei atriale.

La examenul fizic, se pot identifica: tahicardie sinusală sau ritm neregulat (corespunzând prezenţei fibrilaţiei atriale), galop ventricular stâng (S3 şi/sau S4), turgescenţă jugulară, edeme periferice, hepatomegalie, distensie abdominală prin lichid de ascită. Se remarcă şi absenţa semnelor care diferenţiază CMR de pericardita constrictivă (absenţa zgomotului pericardic şi percepţia normală a impulsului apical de VS).

Anumite asocieri clinice pot ridica suspiciunea etiologică în CMR4:

- polineuropatie, sindrom de tunel carpian - amiloidoză;
- slăbiciune musculară - miopatii miofibrilare (mai ales desminopatie);
- modificări tegumentare - sclerodermie.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

TESTE DE LABORATOR

Testele de laborator nu au modificări specifice în CMR. În unele cazuri, însă, ele pot ajuta la determinarea unei etiologii posibile a CMD:

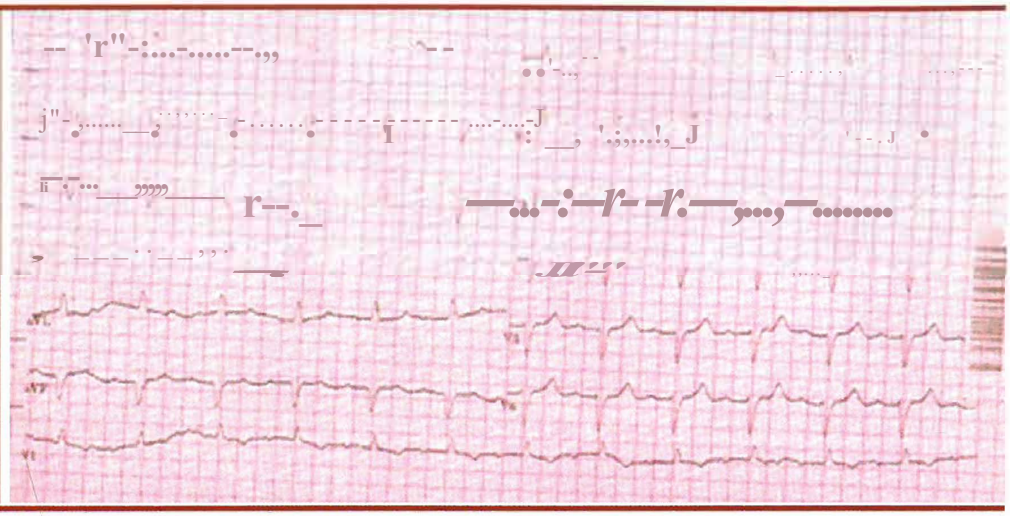


Figura I. - Traseu ECG la pacientă cu amiloidoză TTR: ritm sinusal, microvoltaj, bloc atrioventricular gradul I (PR 280 ms), hemibloc stâng anterior, bloc major de ramură dreaptă cu amputare undă R în V3-V5 (din colecţia Centrului de Expertiză pentru Boli Cardiovasculare Genetice Rare).

- creştere persistentă de creatinkinază (CK) - boli neuromusculare (ex. desminopatie);

- fier, feritină şi capacitate legare transferină - crescute în hemocromatoză;

- disfuncţie renală, proteinurie, modificări de imunoelectroforeză serică, prezenţă de lanţuri uşoare kappa şi lambda - amiloidoză;

- investigaţii autoimune - sclerodermie;

- activitatea enzimei de conversie a angiotensinei - sarcoidoză.

Peptidele natriuretice (BNP sau NT-proBNP) vor creşte corespunzător asocierii de fenomene de insuficienţă cardiacă, având rol diagnostic (valori ale BNP peste 400 pg/ml şi ale NT-proBNP peste 2000 pg/ml), prognostic şi de monitorizare a tratamentului. Creşterea lor va fi mai importantă la instalarea fibrilaţiei atriale.

ELECTROCARDIOGRAMA

Modificările electrocardiografice (ECG) sunt nespecifice în CMR. Se poate înregistra prezenţa tahicardiei sinusale, fibrilaţiei atriale, diverse grade de bloc atrioventricular sau bloc de ramură. Asocierea tulburărilor de conducere atrioventriculare poate sugera existenţa unor etiologii specifice: desminopatie sau amiloidoză. În plus, amiloidoza cardiacă se însoţeşte frecvent cu microvoltaj sau patern de pseudoinfarct în precordialele drepte (Figura 1).

RADIOGRAFIA TORACICĂ

Evaluarea radiologică identifică dilatarea biatrială, congestie pulmonară de diverse grade, asociată eventual cu semne de lichid pericardic sau pleural. Se va nota absenţa calcificărilor pericardice în susţinerea diagnosticului diferenţial dintre CMR şi pericardita constrictivă.

ECOCARDIOGRAFIA

Evaluarea ecocardiografică aduce elemente esenţiale pentru diagnosticul pozitiv şi etiologic al CMR, precum şi pentru diagnosticul diferenţial cu pericardita constrictivă[5].

Cardiomiopatia restrictivă este caracterizată prin cavitate VS de dimensiuni normale sau scăzute (<40 ml/mp) cu fracţie de ejecţie păstrată, dilatare biatrială şi disfuncţie diastolică[5].

Evaluarea funcţiei diastolice este centrală în CMR şi trebuie să includă 4 parametri esenţiali[5, 6]: velocitatea inelului mitral e' (anormal la valori septal e' <7 emis, lateral e' <10 emis), raportul Ele' mediu (anormal >14), volmnul atriului stâng (anormal >34 ml/mp) şi velocitatea maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană (anormală la >2.8 m/s) (Figura 2). Modificările raportului E/A la manevra Valsalva sunt sugestive pentru severitatea restricţiei: astfel, o modificare la Valsalva cu 2:0.5

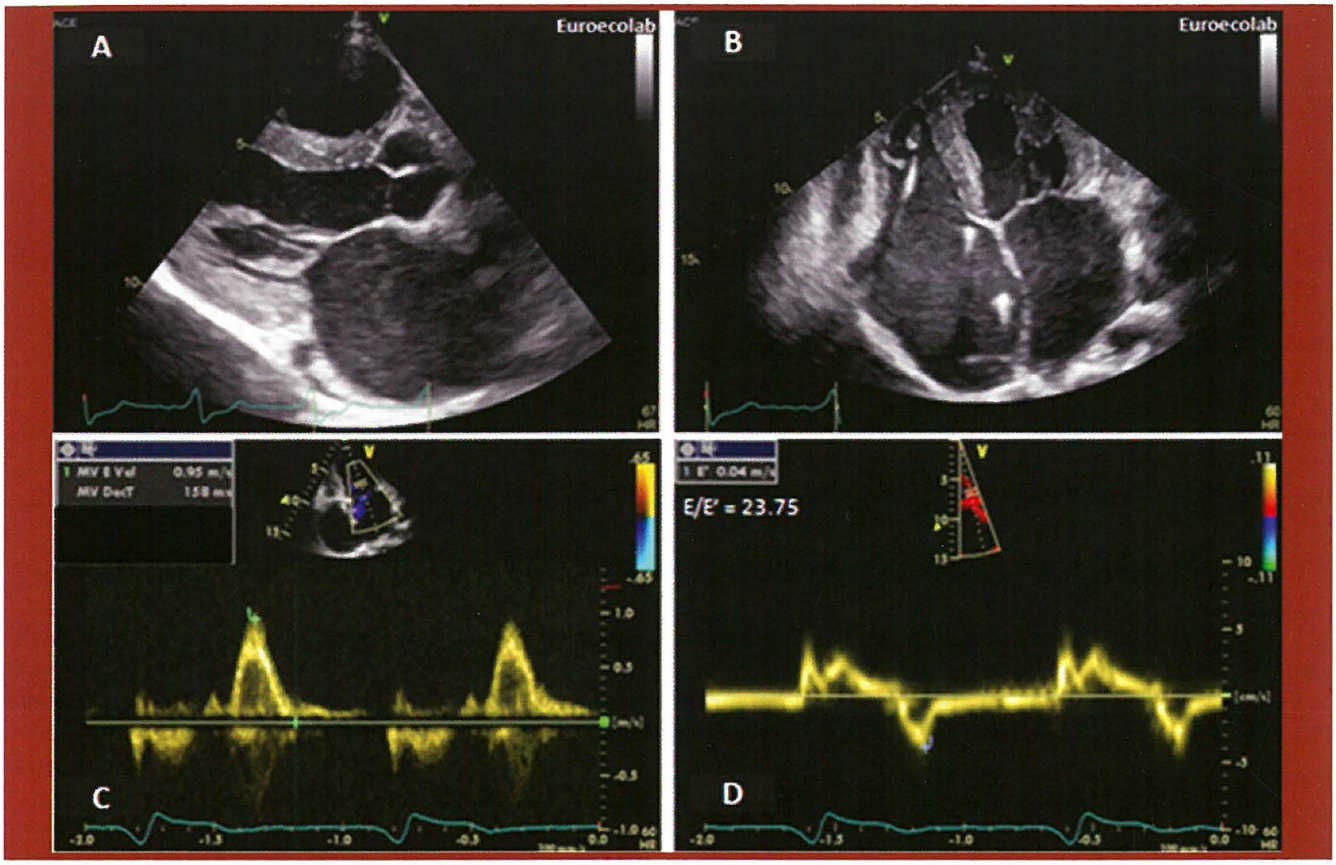


Figura 2. - Ecocardiografie transtoracică la pacientă cu desminopatie şi CMR: ventriculi cu dimensiuni normale şi dilatare biatrială severă *(A, B),* timp de decelerare al undei E scurt (absenţa undei *A* în fibrilaţie atrială) *(C),* velocităţi miocardice scăzute la nivelul inelului mitral septal, cu semne de presiuni de umplere crescute ale VS *(C, D).*

sugerează o afectare reversibilă, în timp ce modificarea cu <0.5 ridică suspiciunea unei forme mai severe, ireversibile[5].

Este de reţinut că diagnosticul de CMR nu implică prezenţa unui patern mitral restrictiv, disfuncţia diastolică putând fi de orice grad, în funcţie de stadiul bolii, dar şi de răspunsul la tratamentul diuretic. În formele cele mai severe şi avansate de CMR, se va înregistra fiziologia restrictivă tipică asociată cu raport *EIA* >2.5, timp de decelerare al undei E (TDE) <150 ms, timp de relaxare izovolumică (TRIV) <50 ms, scăderea amplitudinii velocităţilor anulare mitrale e' (3-4 emis), raport *Ele'* peste 14, dilatare severă a atriului stâng (>50 ml/mp)5, [6]

Anumite observaţii ecocardiografice pot sugera etiologia CMR (Figurile 7 şi 9):

- prezenţa de mase apicale uni- sau biventriculare, cu obliterare apicală - fibroză endomiocardică, trombi hipereozinofilici;
- îngroşarea pereţilor ventriculari (eventual cu aspect strălucitor), a septului interatrial şi a valvelor atrioventriculare - amiloidoză;
- subţiere parcelară a miocardului cu tulburări de cinetică regională - sarcoidoză.

REZONANŢA MAGNETICĂ CARDIACĂ

Examinarea inimii prin rezonanţă magnetică cardiacă (RMC) permite obţinerea de

date volumetrice, funcţionale şi de structură miocardică. Măsurătorile efectuate pe imagini cine vor confirma volumul ventricular normal sau redus şi respectiv dilatarea atrială, permiţând şi măsurarea cu acurateţe a grosimii parietale.

Anumite secvenţe pot susţine diagnostice diferenţiale. Astfel, secvenţa T2* se utilizează pentru a aprecia prezenţa depozitelor de fier în ţesuturi, putând susţine diagnosticul de hemocromatoză cardiacă. Imagistica în secvenţa T2 *(weighted short tau inversion recovery* (STIR)) identifică creşterea semnalului în zone cu edem miocardic, cum ar fi în sarcoidoza acută[5].

Timpii de relaxare T1 nativi, măsuraţi prin mapping T1 (fără necesitatea administrării substanţei de contrast) sunt modificaţi în boli precum amiloidoza cardiacă sau cardiomiopatia Fabry. Combinaţia dintre mapping T1 cu şi fără contrast permite estimarea volumului extracelular, crescut, de exemplu, în amiloidoza cardiacă.

Administrarea de contrast pe bază de gadoliniu permite evaluarea captării sale tardive (late gadolinium enhancement, LGE) ce poate identifica zone de fibroză, cicatrice sau infiltrare.

Captarea tardivă (LGE) poate avea distribuţii sugestive în anumite etiologii ale CMR:

- distribuţie preferenţială posterolateral bazal cu eventuală hipertrofie ventriculară şi de muşchi papilari în boala Fabry;
- distribuţie subendocardică circumferenţial difuz cu hipertrofie concentrică în amiloidoză;
- distribuţie parcelară, granulomatoasă în sarcoidoză;
- distribuţie endocardică cu eventuală obliterare apicală în fibroza endomiocardică.

CATETERISMUL CARDIAC

Explorarea invazivă, necesară pentru o eventuală confirmare diagnostică, permite măsurarea simultană a presiunilor în cei doi ventriculi. Curbele sunt caracterizate printr-o scădere rapidă protodiastolică („dip"), urmată de un platou presionai (asemănată şi cu semnul radicalului) (Figura 3). Presiunea diastolică ventriculară este crescută la nivelul ambilor ventriculi, dar rămâne mai înaltă în VS (spre deosebire de egalizarea acestor presiuni în pericardita constrictivă). Trebuie ţinut cont şi de faptul că măsurătorile presionale sunt dependente de presarcină (status volemic, diuretizare mai agresivă anterioară), de frecvenţă cardiacă şi de ritm[1].

Figura 3. - Curbe de cateterism cardiac cu înregistrarea simultană a presiunilor în ventriculul drept (curbă verde) şi stâng (curbă galbenă) la un pacient cu CMR şi fibrilaţie atrială. Se observă aspectul de „radical" al curbelor diastolice.

IMAGISTICA RADIONUCLIDICĂ

Tehnicile de imagistică nucleară au potenţial diagnostic excelent pentru 2 forme de CMR: amiloidoza şi sarcoidoza[5].

Astfel, imagistica SPECT cu fosfaţi marcaţi şi-a dovedit utilitatea în *amiloidoza* cardiacă (Figura 4). Cei mai utilizaţi trasori sunt 99mTc-DPD (acid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilic)7 (în Europa şi Asia) şi 99mTc-PYP (pirofosfat) (în SUA), având o fixare cu aviditate crescută la nivelul amiloidului de tip

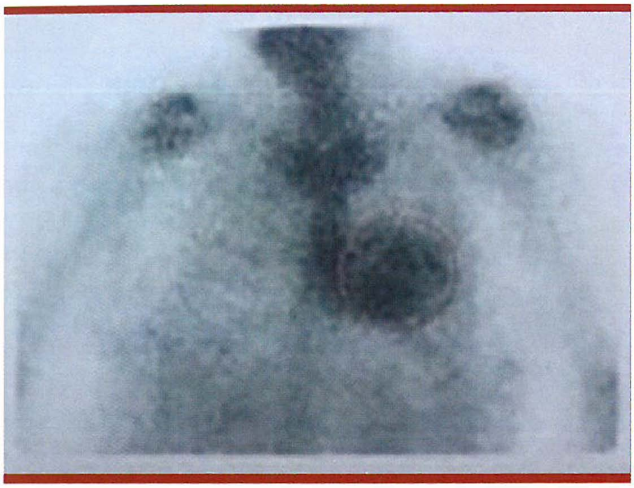


Figura 4. - Scintigrafie cardiacă cu Tc99-HDP: captare cardiacă moderat crescută la nivelul VS, vizibilă pe achiziţia tardivă la o pacientă cu amiloidoză ATTR.

transtiretină (TTR), mult mai puţin pentru amiloidul tip lanţ uşor (AL), şi oferind astfel o metodă non-invazivă excelentă pentru diferenţiere[8].

Imagistica PET este utilă în diagnosticul *sarcoidozei* cardiace datorită naturii inflamatorii a bolii, deoarece [18F]FDG se acumulează în celulele inflamatorii cardiace[5]. În general, paternul de captare în sarcoidoza cardiacă este focal9. Deşi are o sensibilitate mai bună, [18F]FDG-PET menţine o specificitate mai mică decât examinarea RM cardiacă, rămânând rezervat pacienţilor cu contraindicaţii sau rezultat inconcludent la RM cardiac[10].

BIOPSIA ENDOMIOCARDICĂ

Datorită caracterului său invaziv şi a riscului asociat, biopsia endomiocardică este rezervată cazurilor în care evaluarea prin testele prezentate anterior nu a definitivat diagnosticul. Este posibilă depistarea în acest mod a amiloidozei, sarcoidozei, hemocromatozei, altor boli infiltrative sau de stocare. Ea poate contribui şi la diagnosticul unor mutaţii de proteine sarcomerice sau citoscheletice.

PRINCIPII DE TRATAMENT

Tratamentul CMR este atât simptomatic, cât şi corelat cu etiologia.

Pacienţii cu CMR asociază, cel mai adesea, simptome de insuficienţă cardiacă stângă şi dreaptă, rezultat al presiunilor de umplere ventriculară crescute. De aceea, diureticele reprezintă cheia terapiei simptomatice. Administrarea lor se va face cu prudenţă deoarece pacienţii cu CMR au volume ventriculare reduse şi diuretizarea excesivă poate conduce la hipotensiune arterială, ameţeli, hipoperfuzie renală.

Datorită presiunilor de umplere crescute şi a volumului bătaie scăzut, pacienţii cu CMR au nevoie să menţină o frecvenţă cardiacă uşor crescută pentru un debit cardiac adecvat. De aceea, administrarea de betablocante sau blocante de canale de calciu nondihidropiridinice se va face cu prudenţă.

Dilatarea biatrială importantă conduce deseori la apariţia fibrilaţiei atriale, destul de prost suportată de aceşti pacienţi. De aceea, pe cât posibil, trebuie făcute eforturi de menţinere a ritmului sinusal. Dintre antiaritmice, se poate utiliza amiodarona. În cazul digitalei, este de reţinut că nu trebuie administrată la pacienţii cu amiloidoză cardiacă, care au risc crescut de toxicitate digitalică.

În cazul instalării fibrilaţiei atriale, anticoagularea orală este obligatorie, cu atât mai mult cu cât aceşti pacienţi au frecvent dilatare atrială importantă şi, uneori, infiltrare atrială cu disfuncţie sau paralizie de atriu, favorizând tromboza la acest nivel.

Apariţia tulburărilor de conducere atrioventriculară poate indica implantarea unui stimulator cardiac, în timp ce pacienţii cu tahicardii ventriculare sau moarte subită resuscitată pot beneficia de implantarea unui cardiodefibrilator.

Din punct de vedere al terapiilor specifice, anumite etiologii ale CMR pot beneficia de acestea[1, 3]. În amiloidoza AL, afectarea cardiacă va rămâne stabilă sau regresează în cursul tratamentului gamapatiei monoclonale. Pentru amiloidoza ATTR, terapii de stabilizare a te-

tramerului de transtiretină şi de modulare ARN sunt în curs de evaluare şi aprobare în indicaţia de cardiomiopatie. În sarcoidoză, terapia se bazează pe imunomodulare, în principal corticosteroizi[3]. Terapia hemocromatozei se bazează pe flebotomii repetate sau, în caz de anemie ori intoleranţă la acestea, pe administrare de chelatori de fier[3].

FORME PARTICULARE DE CMR

AMILOIDOZA CARDIACĂ

Amiloidoza este o boală de depozit, de obicei sistemică, în care proteine cu structură terţiară instabilă suferă plieri anormale, formare de agregate şi formare de fibrile de amiloid care se pot depozita în diverse organe: inimă, rinichi, ficat, tract digestiv, sistem nervos central şi mai ales periferic, plămâni, ţesuturi moi[11]. Dintre proteinele ce se pot depozita cardiac sunt de reţinut: imunoglobulinele lanţ uşor (amiloidoză AL sau primară), lanţ greu, amiloidul transtiretina (ATTR), amiloidul seric A şi apolipoproteina A I. Variantele AL şi ATTR rămân cele mai frecvente. Amiloidoza ATTR poate fi *familială* (ereditară) sau *senilă* (cunoscută şi sub numele de *wild type*).

Deşi, în general, grosimea pereţilor este crescută în amiloidoza cardiacă (ceea ce nu corespunde definiţiei standard a CMR), prin fiziologia restrictivă amiloidoza este considerată unul dintre exponenţii principali ai acestui tip de cardiomiopatie. Elementele clinice si paraclinice care sprijină suspiciunea de amilc,-idoză cardiacă sunt sintetizate în Tabelul III.

Electrocardiograma pacienţilor cu amiloidoză cardiacă poate arăta tipic, cu microvoltaj (mai puţin de 0,5 mV în derivaţiile membrelor sau 1 mV în derivaţiile precordiale), asociind frecvent un patern de pseudoinfarct[12], cu unde Q proeminente în derivaţiile DII, DIII, aVF, Vl-V3, datorită probabil depozitării amiloidului la nivelul peretelui anterobazal şi anterolateral al VS sau o progresie lentă a undei R (Figura 5). Se pot asocia diferite grade de bloc atrioventricular sau tulburări de conducere intraventriculară (bloc de ramură sau nespecifică). Uneori, pacienţii asociază fibrilaţie atrială sau paralizie atrială datorită infiltrării amiloide la acest nivel[13].

TABELUL III. **Elemente de suspiciune pentru diagnosticul amiloidozei cardiace** [modificat după (12)]

Elemente clinice	- polineuropatie - sindrom de tunel carpian - hipotensiune ortostatică - macroglosie - hepatopatie - tulburări digestive (ex. diaree cronică)
Modificări ECG	- microvoltaj, precoce (înaintea hipertrofiei depistate imagistic) - patern de pseudoinfarct, cu unde Q proeminente în DII, DIII, aVF, V1-V3, progresie lentă a undei R - diferite grade de BAV sau tulburări de conducere intraventriculară - P cu durata prelungită/FiA
Modificări ecocardiografie	- VS normal/mic, cu HVS frecvent >15 mm, cu sau fără HVD - pereţi granular strălucitori - infiltrare SIA şi valve - dilatare atrială - lichid pericardic - disfuncţie diastolică grad 11/lll şi presiuni de umplere crescute - viteze tisulare diastolice scăzute **(E <8** emis, **E/E' >15)** - disfuncţia longitudinală - afectarea segmentelor bazale cu cruţare apicală - tardiv, disfuncţie sistolică VS
Modificări RM cardiac	- hipertrofie biventriculară, dilatare biatrială şi revărsat pericardic - captare tardivă circumferenţială subendocardică rară distribuţie coronariană sau la nivel septal bilateral cu crutarea zonei centrale - contrast t rdiv atrial specific - creşterea volumului extracelular (precoce)
Modificări scintigrafie pirofosfaţi	- captare cardiacă trasor

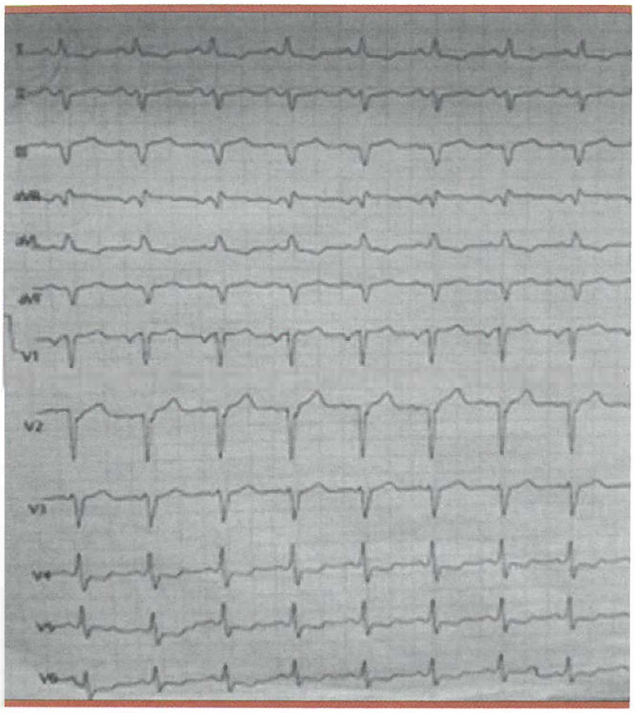


Figura 5. - Traseu EKG al unui pacient cu amiloidoză tip AL: tahicardie sinusală (90/min), anomalie atrială stângă, aspect microvoltat în derivaţiile membrelor, patern „pseudo-infarct" în derivaţiile inferioare şi precordiale drepte, modificări difuze ale fazei de repolarizare.

Ecocardiografia evidenţiază frecvent aspect de CMR cu un VS cu cavitate de dimensiuni normale sau mici, cu funcţie sistolică prezervată, cu hipertrofie parietală concentrică sau asimetrică, frecvent peste 15 mm (Figura 6). Datorită depozitării amiloidului la nivel cardiac, pereţii pot căpăta uneori un aspect granular strălucitor. Mai mult decât atât, există şi o infiltrare la nivelul septului interatrial şi al valvelor, ce apar îngroşate, dar fără regurgitări semnificative. Atriile, la aceşti pacienţi, sunt frecvent dilatate şi, adesea, se asociază lichid pericardic. Pacienţii prezintă disfuncţie diastolică, cel mai adesea în stadiul II sau III, şi presiuni de umplere crescute, evidenţiate de aspectul paternului transmitral, TDE scăzut şi scăderea dramatică a velocităţilor tisulare miocardice diastolice (e'). Raportul E/e' este frecvent mai mare de 15, chiar şi la cei cu disfuncţie de tip alterarea relaxării. Pacienţii prezintă disfuncţie longitudinală, cu scăderea velocităţilor sistolice la Doppler tisular sau la speckle tracking, cu afectarea mai frecventă a segmentelor bazale, ceea ce duce la un patern tipic de cruţare apicală. Frecvent, pacienţii asociază hipertrofie ventriculară dreaptă. In stadiile tardive, pacienţii pot prezenta disfuncţie sistolică VS globală.

Rezonanţa magnetică este utilă după ce ecocardiografia ridică suspiciunea şi evidenţiază hipertrofie, frecvent biventriculară, cu dilatare biatrială şi revărsat pericardic. Ea relevă şi două trăsături caracteristice amiloidozei: cinetică anormală a substanţei de contrast gadolinium şi captarea tardivă particulară circumferentială subendocardică fără distributie coronariană sau la nivei septal bilateral u cruţarea zonei centrale; prezenţa contrastului tardiv la nivel atrial fiind, de asemenea, şi specifică pentru amiloidoză (Figura 7). La pacienţii care sunt evaluaţi într-un stadiu precoce, în absenţa contrastului tardiv, se poate observa creşterea volumului extracelular[5], 14.

Scintigrafia cu radionuclizi cu fosfaţi marcaţi cu Tc^{99} este o metodă care are o sensibilitate până la 100% la pacienţii cu amiloidoză familială TTR şi este utilă în fenotiparea amiloidozei cardiace, făcând diagnosticul etiologic între amiloidoza AL şi cea familială, captarea cardiacă fiind prezentă în cazul amiloidozei familiale TTR şi este negativă în cazul amiloidozei AL. Pe lângă captarea cardiacă, în amiloidoza familială mai pot capta muşchii fesieri, umerii, peretele toracic şi abdominal, pe când în amiloidoza AL captează mai mult ficatul şi splina[5], 7, 8.

Tratamentul amiloidozei cardiace, în afara terapiei simptomatice comune a CMR, depinde de tipul de amiloid. Astfel, pentru amiloidoza AL este necesară reducerea, ideal până la dispariţie, a precursorului amiloidogen. Aceasta se poate face printr-o panoplie terapeutică ce merge de la transplantul autolog de celule stern până la chimioterapie convenţională (melfalan, dexametazonă, bortezomib, medicaţie

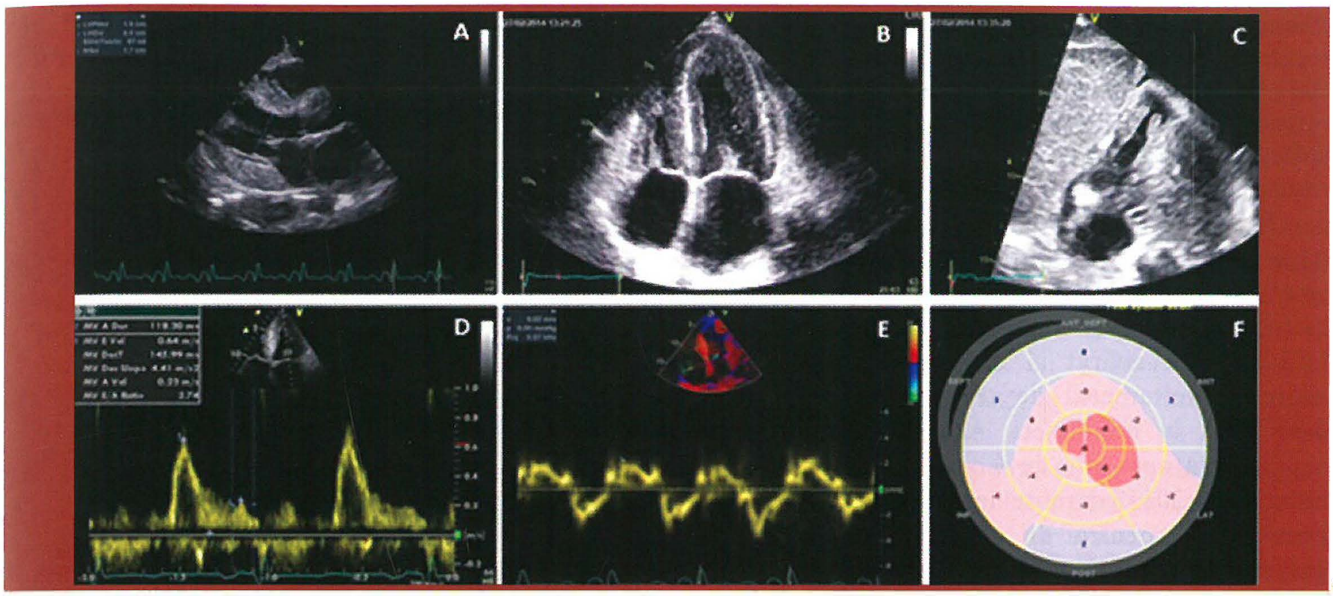


Figura 6. - Ecocardiografie transtoracică la pacient cu amiloidoză cardiacă. **A.** Secţiune parasternală ax lung cu hipertrofie concentrică de VS (17 mm), ventricul nedilatat; **B.** Secţiune apicală 4 cavităţi: se observă dilatare biatrială, hipertrofie biventriculară, îngroşarea septului interatrial; **C.** Secţiune subcostală: se notează hipertrofie perete liber de VD (9 mm), fină lamă de lichid pericardic; **D.** Interogare Doppler pulsat flux mitral indică patern restrictiv *(El*A 2,7, TDE scurt - 145 ms); **E.** Doppler miocardic la nivelul inelului mitral septal permite măsurarea unor velocităţi sever scăzute (s' 2 *emis;* e' 3 *emis;* Ele' 31); F. Deformare longitudinală VS sever scăzută, cu patern de cruţare apicală relativă.

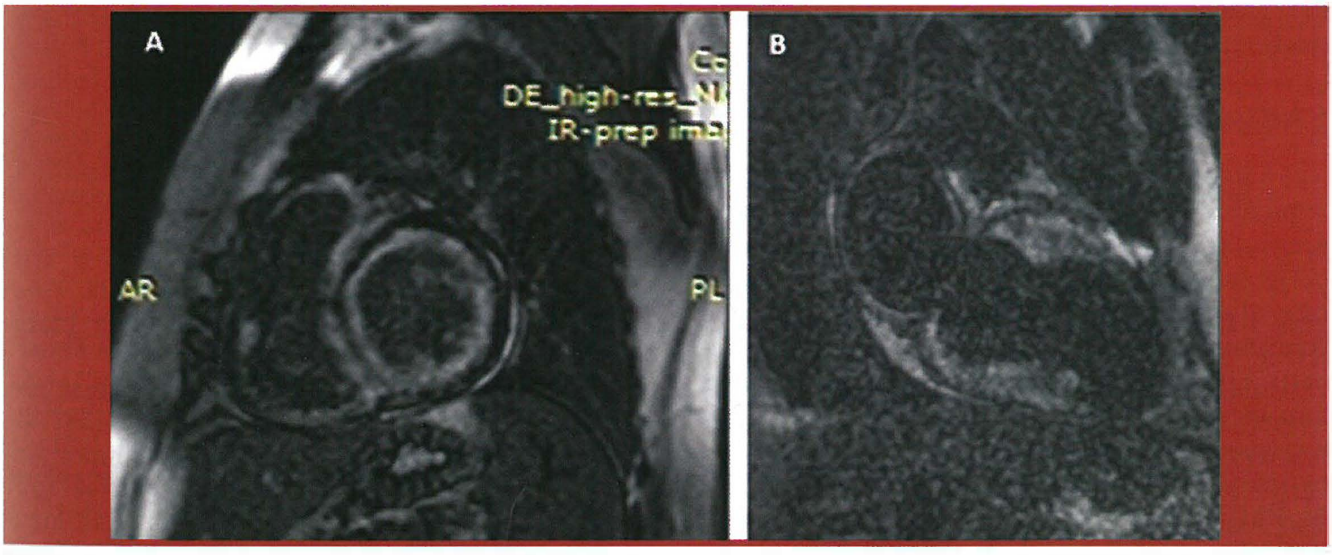


Figura 7. - Imagistică prin rezonanţă magnetică cardiacă - secvenţe de contrast tardiv la pacienţi cu amiloidoză ATTR **(A)** şi respectic AL **(B). A.** Dispunere circumferenţială subendocardică a contrastului tardiv. **B.** Dispunere difuză a contrastului tardiv, inclusiv la nivelul pereţilor atriali, cu cruţare apicală relativă.

imunomodulatoare)[3]. Transplantul cardiac ortotopic este destul de rar posibil datorită afectării deseori importante a altor organe, concomitent riscului de depunere în cordul transplantat şi supravieţuirii reduse raportate post-transplant (în medie 3.1 ani)15.

Singurul tratament eficace pentru neuropatia pacienţilor cu amiloidoză familială ATTR este transplantul ortotopic de ficat care elimină astfel cel mai mare loc de producere a amiloidului. Au apărut şi medicamente care stabilizează tetramerul de transtiretină şi previn disocierea în monomeri. Astfel, tafamidis este o moleculă aprobată de Comisia Europeană din noiembrie 2011, care se leagă de tetramerul de transtiretină pentru a-l menţine stabil, pentru pacienţii cu polineuropatie familială ATTR [16]. Un studiu recent a arătat că, la pacienţii cu cardiomiopatie ATTR (familială sau senilă), tafamidis a scăzut mortalitatea de orice cauză şi spitalizările cardiovasculare, reducând declinul capacităţii funcţionale faţă de placebo [17]. De asemenea, sunt studii în desfăşurare pentru inhibarea ARN-ului mesager ce codifică transtiretina (patisiran şi revusiran), molecule care pot scădea nivelurile serice de TTR - rezultatele studiilor de fază III sunt aşteptate [15].

SARCOIDOZA CARDIACĂ

Sarcoidoza este o boală inflamatorie sistemică de cauză necunoscută, caracterizată prin prezenţa de limfocite T, fagocite mononucleare şi granuloame noncazeoase în ţesuturile afectate (Tabelul IV). Prezentarea clinică cea mai frecventă este cu afectare pulmonară (adenopatii hilare şi infiltrate pulmonare), tegumentare şi oculare (uveită). Afectarea cardiacă clinic manifestă a fost raportată la 2.5-5% dintre cazuri [3, 18], însă o afectare subclinică (depistată la RM cardiac sau la examene anatomopatologice) a fost descrisă la alţi 20-25% dintre pacienţi [19].

Traseul ECG este frecvent anormal în sarcoidoza cardiacă (SC) clinic manifestă, fie prin prezenţa unor tulburări de conducere (bloc atrioventricular sau bloc de ramură), fie a aritmiilor ventriculare (tahicardii ventriculare nesusţinute). Acestea pot fi decelate şi la monitorizarea Holter ECG 24 ore.

TABELUL IV **Recomandările de consens al experţilor pentru diagnosticul sarcoidozei cardiace** (modificat după 18, 25)

Posibilităţi de diagnostic pentru sarcoidoza cardiacă (SC)

(1) Diagnostic histologic din ţesut miocardic
Diagnostic de SC prin identificarea prezenţei unui granulom non-cazeos la examinarea histologică a ţesutului miocardic fără o cauză alternativă (inclusiv coloraţii negative pentru microorganisme)

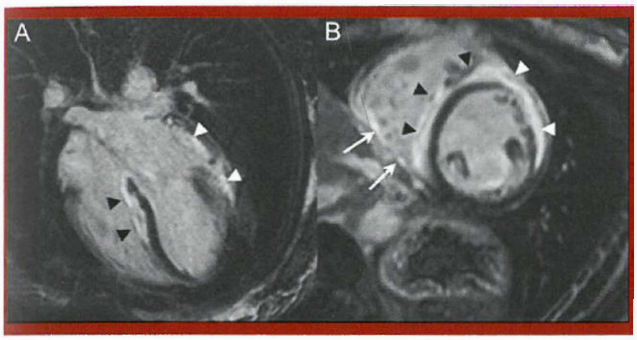
(2) Diagnostic clinic prin metode invazive şi non-invazive
Diagnostic probabil de SC dacă:
(a) există diagnostic histologic de sarcoidoză extra-cardiacă
şi
(b) este prezent cel puţin unul din următoarele criterii:
- răspuns al cardiomiopatiei sau blocului atrioventricular la steroid + imunosupresoare
- FEVS <40% neexplicată
- tahicardie ventriculară susţinută (spontană sau indusă) neexplicată
- bloc atrioventricular grad II Mobitz II sau grad III
- priză parcelară la imagistică dedicată cardiacă FDG-PET (patern consistent cu SC)
- priză tardivă de contrast la RM cardiacă (patern consistent cu SC)
- priză de galiu (patern consistent cu SC)

şi
(c) s-au exclus alte cauze pentru manifestările cardiace

Ecocardiografic, modificările diagnosticate în SC sunt mai degrabă nespecifice. Este de remarcat subţierea frecventă a segmentelor bazale, mai ales ale septului interventricular[20]. Mai pot apărea: hipertrofie VS (poate fi localizată în zonele de expansiune granulomatoasă), tulburări de cinetică cu distribuţie noncoronariană, anevrisme miocardice (distribuite mai ales inferolateral)[5, 18]. Fracţia de ejecţie

sub 40% inexplicabilă prin alte etiologii (ex. coronariană, toxică) reprezintă un criteriu în cadrul diagnosticului SC.

Rezonanţa magnetică cardiacă aduce informaţii, mai ales prin priza de contrast tardiv, care este de obicei parcelară, granulară, cu cruţare subendocardică, mai ales la nivelul segmentelor bazale (Figura 8). Dacă boala se află într-o etapă infla-matorie miocardică, secvenţa T2 STIR va indica un hipersemnal precoce datorat edemului[5].



!Figura 8. - Imagini RMN de contrast tardiv post-administrare de gadolinium (LGE) în 4 camere **(A)** şi ax scurt la nivelul muşchilor papilari **(B)** la o pacientă cu sarcoidoză cardiacă confimată prin biopsie endomiocardică. Se poate observa o captare tardivă de contrast extinsă, cu distribuţie subepicardică spre intramurală (pattem non-ischemic) la nivelul septului interventricular (capete săgeată negre) şi la nivelul pereţilor anteriori şi lateral (capete săgeată albe); de asemenea, se observă captarea tardivă de contrast la nivelul peretelui inferior al ventriculului drept (săgeţi albe; B) (din colecţia de imagistică dr. Anca Florian).

Imagistica [18F]FDG PET este extrem de utilă în diagnosticul sarcoidozei cardiace datorită naturii inflamatorii a bolii. Captarea focală (sau cu caracter focal pe un fond difuz) caracterizează SC, putând fi utilizată şi ca marker de activitate a bolii în urmărirea eficienţei terapeutice[21]. Sensibilitatea scintigrafiei miocardice cu [67Ga] este net inferioară [18F]FDG PET[5], ceea ce a dus la înlocuirea sa în majoritatea centrelor cu ambele posibilităţi imagistice nucleare.

Diagnosticul anatomopatologic este preferenţial efectuat din biopsii ganglionare sau pulmonare, având un risc mai mic de complicaţii. În cazul în care este necesară confirmare prin biopsie endomiocardică, ţinând cont de natura focală a bolii, se va optimiza sensibilitatea ei prin ghidarea imagistică[18,22] utilizând fie RM cardiac, fie [18F]FDG PET.

Tratamentul specific al sarcoidozei cardiace include corticoterapia, deşi nu există dovezi de un nivel foarte înalt în acest sens[18]. Experţii sunt de acord că doza de începere să fie de 30-40 mg prednison, cu scădere progresivă după câteva luni, până la 9-12 luni de tratament[23]. În cazurile refractare se utilizează metotrexatul ca medicament de a doua linie[24].

Tratamentul disfuncţiei cardiace se va efectua conform ghidurilor de insuficienţă cardiacă şi consideraţiilor anterioare[18]. În prezenţa tulburărilor de conducere, se va implanta un cardiostimulator (deşi ele se pot uneori ameliora sub corticoterapie). Ablaţia aritmiilor ventriculare poate fi utilă dacă acestea sunt refractare la imunosupresie şi tratament antiaritmic cu amiodaronă[25]. În prezenţa tahicardiilor ventriculare susţinute ori morţii subite cardiace resuscitate se va opta pentru un defibrilator cardiac. Indicaţia de implantare de ICD este Ila în prezenţa unei indicaţii de cardiostimulare sau dacă un pacient cu captare tardivă la examenul RM cardiac are tahicardii ventriculare inductibile la studiul electrofiziologic[25].

HEMOCROMATOZA CARDIACĂ

Hemocromatoza cardiacă ereditară (HCE) este datorată creşterii absorbţiei de fier cu acumulare în diverse organe, în special cord (CMR, tulburări de conducere), ficat (de la hepatomegalie la ciroză hepatică), pancreas (diabet zaharat precoce), tegumente (hiperpigmentare), articulaţii (artralgii). Transmiterea bolii se face aproape exclusiv autozomal recesiv, fiind deci nevoie de status homozigot pentru expresia bolii, cu o prevalenţă estimată de 1:200 în Europa şi SUA[3].

Afectarea cardiacă apare la 15-20% din pacienţii cu HCE[26]. Iniţial manifestată ca o

CMR cu ventriculi mici şi fiziologie restrictivă, HCE va evolua ulterior cu dilatare ventriculară şi disfuncţie sistolică progresivă. Odată cu debutul afectării cardiace, pacienţii vor dezvolta simptome de insuficienţă cardiacă. Sincopele şi moartea subită cardiacă se pot datora apariţiei fie unor tulburări de conducere, fie de ritm ventricular.

Suspiciunea de HCE necesită teste de laborator specifice, cu măsurarea nivelului seric de fier, feritină (peste 200-300 ng/ml, în funcţie de sex şi în absenţa inflamaţiei sistemice) şi saturaţia transferinei (peste 45%)27. Testarea genetică este necesară pentru confirmarea formei ereditare de hemocromatoză (cu cele mai frecvente două mutaţii HFE C282Y şi H63D).

Datele electrocardiografice şi ecocardiografice sunt nespecifice pentru diagnosticul etiologic. Imagistic, cea mai utilă investigaţie este RM cardiacă[5]. Astfel, secvenţa T2* se utilizează pentru a aprecia prezenţa şi magnitudinea depozitelor de fier în ţesuturi. Biopsia tisulară poate şi ea susţine diagnosticul, cel mai frecvent utilizându-se biopsia hepatică; totuşi, biopsia este rareori necesară datorită progreselor imagistice.

Terapia de elecţie în HCE este reprezentată de flebotomiile repetate, la pacienţii non-anemici. Ele se efectuează la pacienţi cu feritina crescută (peste 200 ng/ml la femei şi peste 300 ng/ml la bărbaţi) cu eliminarea a 450-500 ml/săptămână, până la un nivel stabil sub 50 ng/ml al feritinei; ulterior, se pot rări efectuările de flebotomie la câteva săptămâni[3], [27]. Pentru pacienţii anemici (la care supraîncărcarea cu fier este secundară transfuziilor repetate) sau cu insuficienţă cardiacă severă, flebotomia nu este posibilă şi se vor administra terapii chelatoare de fier (ex. deferoxamine)[3], [27]. Din punct de vedere dietetic, sunt de evitat suplimentele cu fier sau vitamina C. Transplantul cardiac sau cardio-hepatic poate fi necesar în cazuri severe, refractare[3], [27].

FIBROZA ENDOMIOCARDICĂ

Fibroza endomiocardică (FEM) este o formă de CMR întâlnită în regiunile tropicale şi subtropicale, având ca factori declanşatori posibili infecţii, inflamaţie, alergii, malnutriţie sau agenţi toxici. Din punct de vedere anatomopatologic, FEM este caracterizată prin fibroză, îngroşare endocardică marcată, în special la apexul VS sau al ambilor ventriculi. Aceste modificări conduc la o fiziologie restrictivă. Tabloul clinic este cel descris pentru CMR, cu fenomene de insuficienţă cardiacă stângă şi dreaptă progresive. În populaţia africană este descrisă o asociere predilectă a FEM cu lichid de ascită în cantitate mare, posibil datorită coexistenţei malnutriţiei şi hipoalbuminemiei28.

Diagnosticul de FEM se poate suspiciona ecocardiografic la pacienţi din zonele endemice, fără o cauză identificabilă pentru hipereozinofilie persistentă care asociază[5]:

- fibroză apicală a VS, VD sau biventriculară (în peste jumătate din cazuri), putând asocia trombi apicali şi aspect de obliterare apicală;
- restricţia muşchilor papilari, cu regurgitare mitrală şi/sau tricuspidiană;
- dilatare severă atrială;
- patern restrictiv al fluxului mitral.

Diagnosticele diferenţiale ecografice cele mai dificile sunt cu endocardita Loeftler şi cardiomiopatia hipertrofică apicală. Examinarea prin rezonanţă magnetică reprezintă „standardul de aur", aducând detalii importante despre morfologia ventriculară, prezenţa de trombi apicali[5].

Cateterismul cardiac nu este, în general, necesar pentru diagnostic; dacă se efectuează, va revela curbe de tip restrictiv şi, la ventriculografie, obliterare apicală.

Tratamentul medicamentos al FEM implică administrare prudentă de diuretice, putând fi completat de evacuarea serozitelor importante. Terapia chirurgicală include rezecţia endomio-

Figura 9. - Imagistică cardiacă la pacient cu CMR şi sindrom hipereozinofilic. **A.** Imagine ecocardiografică secţiune apicală 4 cavităţi cu tromb masiv apical în ventriculul stâng. B. Examen RM cardiac secvenţa cine cu obliterare apicală biventriculară prin prezenţa trombilor. C. Secvenţă de contrast tardiv (LGE) cu captare subendocardică bi ventriculară.

cardică şi protezarea valvulară, dar experienţa este limitată, iar mortalitatea operatorie este mare (15-30%)[29].

SINDROAME HIPEREOZINOFILICE

Principalele cauze de hipereozinofilie sunt sindroame alergice, parazitoze, boli sistemice, sindroame mieloproliferative şi sindrom de hipereozinofilie idiopatică[30]. Hipereozinofilia persistentă poate avea un efect cardiotoxic, principala sa complicaţie cardiacă fiind miocardita eozinofilică. Aceasta reprezintă o primă etapă a bolii, urmată de o fază intermediară, etapa trombotică, în care se formează trombi murali, în special la nivelul apexului VS. A treia etapă, tardivă, este rezultatul fibrozei hialine, cu formarea unui ţesut cicatricea! endocardic, care conduce la fiziologia restrictivă.

Datele de laborator care susţin diagnosticul sunt reprezentate de hipereozinofilie persistentă >1500/mm^3 la cel puţin 2 măsurători.

Aspectul ecocardiografic este asemănător cu cel din FEM, putând fi însoţit şi de pericardită lichidiană[5]. Standardul de aur pentru caracterizarea tisulară miocardică şi a trombilor apicali este rezonanţa magnetică cardiacă. În etapa de miocardită, inflamaţia miocardică va fi exprimată prin detectarea edemului în hărţile T2. În etapa fibrotică se va remarca priza de contrast tardiv (LGE) la nivel endocardic (Figura 9).

Tratamentul afectării cardiace se bazează pe principiile generale ale tratamentului CMR. Evoluţia sa depinde de etiologie şi de posibilităţile de reversibilitate ale acesteia. Terapia principală a sindroamelor hipereozinofilice severe este condusă de către medicii hematologi şi poate include corticoizi, iar, pentru cei care nu răspund, alte terapii precum imatinib (pentru pacienţii cu mutaţia FIP!L1-PDGFRA), hidroxiuree, interferon alfa.

BIBLIOGRAFIE

1. Mogesen J. Restrictive Cardiomyopathy. In *ESC CardioMed* (3 ed.) Edited by A. John Camm, Thomas F. Luscher, Gerald Maurer, and Patrick W. Serruys, 2018; DOI: 10.1093/med/9780198784906.003.0358.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-276.
3. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy. Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017;121:819-837.

4. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinica! phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:1448-58.
5. Habib G, Bucciarelli- Ducci C, Caforio ALP et al, Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 1090-1091.
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-60.
7. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011 ;4(6):659-70.
8. Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nuci Cardio!* 2014;21:271-83.
9. Youssef G, Beanlands RSB, Birnie OH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart* 2011;97:2078-87.
10. Ohira H, Tsujino I, lshimaru S, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nuci Med Mol Imaging* 2008;35:933-41.
11. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2017; 135: 1357-1377.
12. Mursă A, Şerban M, Bădeliţă S et al. Amiloidoză familială TTR - fenocopie tratabilă de cardiomiopatie hipertrofică. În *Cardiomiopatii genetice,* sub red. Ruxandra Jurcuţ, Carmen Ginghină, 2018, Ed. Medicală Antaeus.
13. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1425-9.
14. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coli Cardio/* 2015; 66:2451-66.
15. Davis MK, Lee PH, Witteles RM. Changing outcomes after heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:658-666.
16. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine.*2015.47: 625-38.
17. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379(11): 1007-1016.
18. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2017; 38:2663-2670.
19. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiologica! features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:3 72-376.
20. Slart RHJA, Gaudemans AWJM, Lancellotti P et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and lnflammation & lnfection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J - CV Imaging* 2017; 18, 1073-89.
21. Ishida Y, Yosbinaga K, Miyagawa M, et al. Recommendations for (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Ann Nuci Med* 2014;28:393-403.
22. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, Schildt J, Salmenkivi K, Kivisto SM, Kupari M. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011 ;270:461-468.
23. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357: 2153-2165.

24. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, lkezoe K, Handa T, Ito Y, Ogino S, Izumi T. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med* 2014;53:2761.
25. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1305-1323.
26. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardio/ Rev.* 2014;22:56-68. doi: I0.1097/CRD.0b013e3182a 67805.
27. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med* Sci 2018; 14, 3: 560-56.
28. Barretto AC, Mady C, Oliveira SA, Arteaga E, Dai Bo C, Ramires JA. Clinica! meaning of ascites in patients with endomyocardial fibrosis. *Arq Bras Cardio!.* 2002;78(2): 196.
29. Moraes F, Lapa C, Hazin S, Tenorio E, Gomes C, Moraes CR Surgery for endomyocardial fibrosis revisited. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(3):309.
30. Seguela PE, Iriart X, Acar P, Montaudon M, Roudaut R, Thambo JB. Eosinophilic cardiac disease: molecular, clinica! and imaging aspects. *Arch Cardiovass Dis* 2015;108:258-68.

CAPITOLUL

31 Cardiomiopatiile aritmogene

Definiţie şi clasificare 633
Epidemiologie 634
Etiopatogenie 635
Prezentarea clinică 637
Criteriile de diagnostic 637
Diagnostic diferenţial 647
Stratificarea riscului 648
Tratament 649
Bibliografie 651

DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

DEFINIŢIE

Cardiomiopatia aritmogenă (CA), aşa cum a fost ea recent redenumită de Heart Rhythm Society (HRS) şi European Heart Rhythm Association (EHRA) în publicaţia care serveşte drept ghid [1], reprezintă o formă rară de cardiomiopatie cu determinism predominant genetic, cel mai frecvent cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin pierderea progresivă a masei miocitare şi înlocuirea acesteia cu ţesut fibro-grăsos, cu afectare variabilă a ambilor ventriculi, ce determină aritmii ventriculare, moarte subită şi grade diferite de disfuncţie ventriculară.

Prima dată descrisă în 1736 de Giovanni Maria Lancisi, această boală a fost revizuită în 1982. Studiile genetice şi anatomo-patologice au certificat că pierderea musculară ventriculară se datorează atrofiei miocardice progresive şi infiltrării fibro-grăsoase, care sunt elementele cheie de diagnostic anatomo-patologic [2]. În forma sa tipică, ventriculul drept (VD) este afectat predominant şi iniţial, generând displazie aritmogenă de VD. Boala, în progresia ei, poate genera modificări la nivelul ventriculului stâng (VS)3. Studiile moleculare au identificat, ca şi cauză a bolii, mutaţii în genele ce codifică proteine de disc intercalat, desmozomi. Aceste mutaţii afectează stabilitatea electrică şi mecanică a miocardului ventricular, cu inflamaţie, apoptoză, necroză şi infiltrare fibro-grăsoasă [4]. Într-o minoritate de pacienţi, s-au decelat mutaţii non-desmozomale în proteinele reglatoare de calciu miocardic, a factorilor de creştere şi altor gene structurale. Cu toate acestea, mutaţiile genetice nu pot fi considerate în întregime generatoare ale unei anumite expresii fenotipice şi nici nu explică diferitele progresii ale bolii. Mutaţii genetice nu pot fi identificate până la 50% din cazurile de CA. Prin urmare, factorii epigenetici şi de mediu par să joace un rol destul de important ca modificatori ai expresiei fenotipice [5, 6].

Clasificarea cardiomiopatiei aritmogene

CA este în prezent clasificată în trei subtipuri diferite. Forma clasică, cu afectare predominant a VD, este tipul cel mai comun cunoscut ca *displazie aritmogenă de VD* (DAVD). Formele non-clasice, *cu afectare biventriculară* şi *predominant a VS* au fost descrise în rapoartele anatomo-patologice şi asociate cu diverse mutaţii genetice. Practic, implicarea VS este descrisă, în prezent, cu o prevalenţă de până la 76% din cazuri, datorită îmbunătăţirii metodelor de diagnostic, cum ar fi testarea genetică, rezonanţa magnetică cardiacă (**RMN**) de înaltă rezoluţie şi ecocardiografia. Clasificarea propusă este simplistă, în realitate existând o amplă heterogenitate genetică şi multipli factori epigenetici ce generează un continuum fenotipic cu subtipurile drept şi stâng dominante la capetele opuse ale spectrului 7.

În *forma clasică cu dominanţă dreaptă* (DAVD), se decelează infiltrare fibro-grăsoasă a miocardului VD, iniţial regional, tlplc dispusă la nivelul tractului de ejecţie al VD (TEVD), tractului de intrare al VD şi apexului VD, formând „triunghiul displaziei". În evoluţie, însă, progresia leziunilor este către afectare difuză cu dilatare de VD şi implicare a VS. Infiltrarea tipică fibro-grăsoasă începe subepicardic şi se extinde transmural; muşchii papilari, trabeculele şi septul interventricular fiind, în general, neimplicate. O altă modificare tipică este atrofia musculară, care generează alternanţa de perete subţire şi perete ventricular gros, regiunea subtricuspidiană şi TEVD fiind în mod particular predispuse la afectare, cu formare de mici anevrisme. Acestea sunt prezente la 20-50% din cazurile de DAVD la autopsie[8]. Faptul că SIV este rar afectat reprezintă un important dezavantaj al biopsiei endomiocardice (BEM) care, de obicei, se obţine din SIV, explicând aşadar frecventele rezultate fals negative[8].

În *forma cu afectare biventriculară,* caracteristică este afectarea precoce şi paralelă a celor doi ventriculi, care poate fi decelată doar prin imagistică avansată (**RMN** sau ecografie de tip speckle tracking). Boala progresează în final cu disfuncţie şi dilataţie biventriculară, cu aspect de insuficienţă cardiacă globală. În contrast cu alte cardiomiopatii dilatative (CMD) cu afectare biventriculară, aritmiile sunt prezente din stadiile iniţiale ale bolii, nu spre finalul evoluţiei CMD, 10% din pacienţi prezentându-se cu ambele morfologii2, 9.

In *forma cu dominanţă stângă (CA VS),* sugerată de curând ca formă distinctă de CA, caracteristica principală este afectarea precoce a VS, în timp ce afectarea VD globală este minimă. Un sindrom de suprapunere cu fibroza miocardică idiopatică (FMI) a fost raportat. În FMI, caracteristica principală este afectarea difuză interstiţială, cu fibroză extensivă, predominant la nivelul peretelui inferior, în absenţa bolii coronariene, însă infiltrarea cu adipocite lipseşte. CAVS se caracterizează prin modificări structurale similare cu cele din DAVD, cu aritmii ventriculare cu origine din VS şi, deci, cu aspect de BRD, cu modificări ECG analoge[2].

EPIDEMIOLOGIE

CA survine predominant în perioada de adolescent sau adult tânăr (15-35 ani), doar 10% din pacienti fiind diagnosticaţi în afara acestui interval de vârstă. Expresia fenotipică este mai frecventă la bărbaţi, cu un raport bărbaţi: femei = 2-3: 16. Adevărata incidenţă şi prevalenţă a acestei afecţiuni nu e cunoscută din cauza deficienţelor de diagnostic şi a faptului că mulţi pacienţi pot fi asimptomatici, iar primul semn de manifestare poate să fie moartea subită. CA poate fi considerată o boală rară conform Ghidului European, prevalenţa generală în Europa fiind de 1:5.000-1:2.000. Cu toate acestea, în unele zone endemice prevalenţa poate fi cu mult mai mare (Italia şi Germania)10_

CA este una din cauzele principale de moarte subită cardiacă (MSC) datorată tahiaritmiilor ventriculare, în special la sportivii

tineri S:35 ani. În majoritatea cazurilor, CA se manifestă cu aritmii ventriculare maligne, cel mai frecvent cu originea în VD [11]. Aproximativ 50% din pacienţi au un istoric familial pozitiv, dar atât penetranţa incompletă, cât şi expresia limitată fenotipică sunt comune şi probabil explică subestimarea prevalenţei bolii familiale. Boala se transmite, de obicei, autozomal dominant, deşi forme rare autozomal recesive au fost descrise (boala Naxos/sindromul Carvajal)[12].

CA are o expresie fenotipică mai agresivă la bărbaţi decât la femei, explicat prin influenţa directă a hormonilor sexuali pe mecanismele implicate în expresia fenotipică sau de diferenta în cantitatea sau intensitatea exerciţiuJu/ fizic[2], 5, 9. Substratul genetic poate explica distribuţia regională a afecţiunii, foarte rară în SUA, dar mai frecvent raportată în Italia, drept cauză de MSC în populaţia tânără şi la sportivii de performanţă [12].

ETIOPATOGENIE

CA este considerată a fi o cardiomiopatie „structurală", familială, cu transmitere AD, cu penetranţă variabilă şi expresie incompletă [12].

Deşi teoria genetică pare să fie baza acestei afecţiuni, etiologia CA este încă controversată, având şi alte potenţiale explicaţii la bază. Modificările distinctive fiziopatologice ale CA sunt reprezentate de pierderea masei miocardice, în special la nivelul VD, cu înlocuirea acesteia cu ţesut fibros şi grăsos[2]. Acest proces este progresiv în timp, iniţial la nivel subepicardic, ulterior eventual devenind transmural şi predomină la nivelul peretelui liber al VD, generând zone de perete subţire alternând cu zone anevrismale tipic localizate la nivelul regiunii subtricuspidiene în tractul de intrare al VD, în tractul de ieşire al VD si apex[2], 9, [13]. În formele clasice de DAVD, implicarea VS este în măsură mai mică decât a VD. Cu toate acestea, sunt descrise forme cu implicare doar/ predominant a VS. Până la 76% din CA post-mortem diagnosticate au afectare VS, subepicardică sau medio-ventriculară la nivelul peretelui postero-lateral [13].

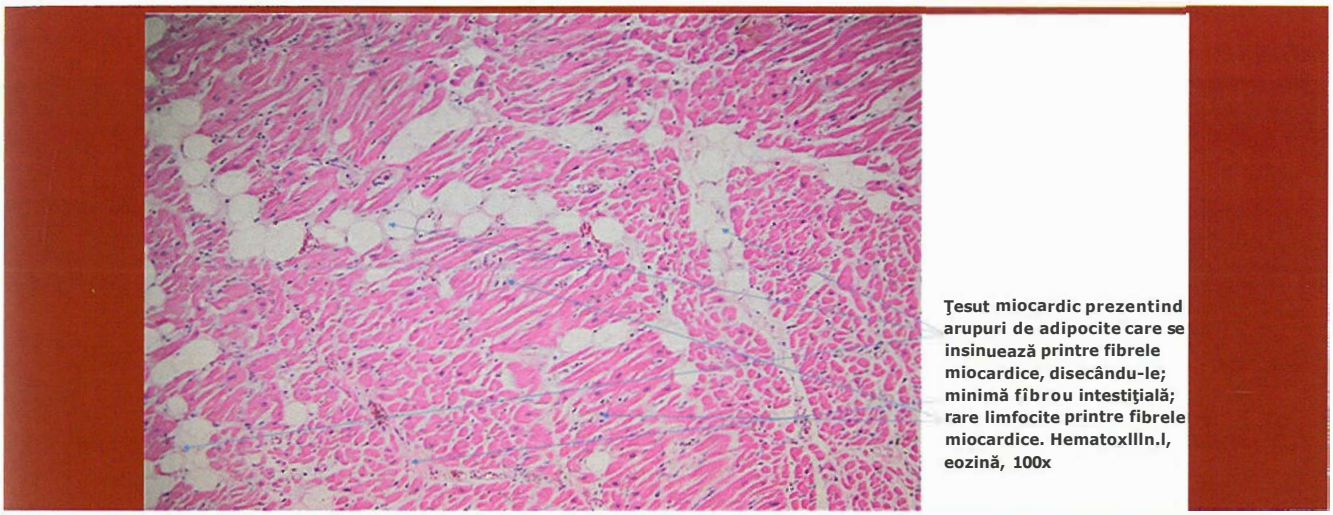


Figura 1. - Biopsie miocardică într-un caz de CA (prin amabilitatea dr. Cristiana Popp, Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina).

Examinarea histologică relevă arii de ţesut fibros, grăsos intersectate cu arii de miocard normal. Evidenţierea doar a infiltrării grăsoase nu este suficientă pentru diagnostic, necesitând şi căutarea fibrozei de înlocuire şi a miocitelor degenerate (Figura 1).

Sunt descrise, de asemenea, infiltrate inflamatorii, predominant cu limfocite T, sugerând că există şi un proces imun-mediat[2]. Inflamaţia miocardică a fost raportată la 75% din CA la autopsie. Un mecanism apoptotic al morţii miocitelor a fost, de asemenea, dovedit13. Boala pare mai degrabă să progreseze prin „evenimente acute" decât în mod continuu, mimând miocardita sau infarctul miocardic cu artere coronare normale. S-au descris pe baza analizelor de genetică moleculară mai multe tipuri de modificări genetice, sintetizate în Tabelul I. Mutaţiile în genele ce codifică proteine desmozomale, care sunt importante în adeziunea intercelulară, joacă rolul principal în patogenia CA şi ele au fost decelate la 60% din purtătorii bolii[2], [12], [14].

Caracterizarea DAVD ca şi boală a adeziunii intercelulare a fost prima dată descrisă ca boala Naxos, un sindrom cu mutaţii cardiace, cutanate (cheratoză palmo-plantară) şi ale părului (păr lânos). Această boală are la bază o mutaţie în gena ce codifică ,plakoglobina (JUP), care este un constituent major al desmozomilor. Mutaţii în genele care codează alte proteine desmozomale au fost apoi descoperite, determinând forme autozomal dominante de CA non-sindromice: desmoplakina, plako-

TABELUL I. **Modificările genetice din cardiomiopatia aritmogenă**

Gena implicată	Locus	Transmitere	Observaţie
Ge eamoz,male			
Plakophilin-2 (PKP2)	12p 11.21	AD/AR	□ Incidenţa raportată 25-40% □ Vârsta de debut mai mică şi risc aritmic mai mare
Desmoplakin (DSP)	6p 24	AD/AR	□ Incidenţa raportată 10-15% □ Formele AR: sindrom cardiocutanat
Desmoglein-2 (DSG2)	18q 12.1	AD/AR	□ Incidenţa raportată 7-10%
Desmocollin-2 (DSC2)	18q 12.1	AD/AR	□ Incidenţa raportată 2-7% □ Afectare VS predominantă
Junctional Plakoglobin (JUP)	17q 21.2	AD/AR	□ Incidenţă necunoscută □ Formele AR: sindrom cardiocutanat
Gea_e non,◄esmozomale			
Desmin (DES)	2q 35	**AD**	□ Sindrom Overlap (cardiomiopatie dilatativă/ hipertrofică) □ Proteine citoscheletale
Lamin A/C (LMNA)	1q 22	**AD**	□ Sindrom Overlap □ Proteina de anvelopă nucleară
Phospholamban (PLN)	6q 22.31	**AD**	□ Canalele calciu/sodiu
Receptorul cardiac al Ryanodinei **(RYR2)**	**lq** 43	**AD**	□ Canalele de calciu/sodiu □ Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică
Proteina transmembranară 43 **(TMEM43)**	3p 25.1	**AD**	□ Proteina transmembranară
Titina (TTN)	2q 31.2	AD	□ Proteina citoscheletală □ Sindrom Overlap (tulburări de conducere precoce şi fibrilaţie atrială)
Factorul de transformare fibroblastic beta-3 (TGFB3)	14q24.3	**AD**	□ Receptori membranari
Alpha-T-catenina (CTNNA3)	10q 21.3	**AD**	□ Molecule citoplasmatice

Adaptat din Pilichou et al. 2016; *AD,* autozomal dominantă; *AR,* autozomal recesivă; *VS,* ventricul stâng.

philina 2, desmogleina 2 şi desmocollin 2. Majoritatea mutaţiilor din formele autozomal dominante implică gene desmozomale, însă există şi mutaţii non-desmozomale care determină diverse fenotipuri de CA atipică[2].

PREZENTAREA CLINICĂ

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC

CA devine clinic manifestă în decada 2 şi 4 de viaţă şi tipic este întâlnită la subiecţii de sex masculin. Manifestările clinice sunt dependente de vârstă şi de stadiul bolii. Bărbaţii dezvoltă un fenotip mai sever[13]. Diagnosticul de CA este ex-cepţional întâlnit sub vârsta de 10 ani. Principala caracteristică clinică a CA este tendinţa la aritmii ventriculare şi MSC, inclusiv în absenţa disfuncţiei ventriculare evidente clinic. În evoluţia naturală a bolii sunt descrise 4 faze:

1. *Faza preclinică,* în care se pot decela anomalii minime structurale, cu sau fără aritmii ventriculare. În această fază, imagistica joacă un rol important în detecţia bolii şi diagnosticul diferenţial.

2. *Faza clinic manifestă (faza electrică),* în care discutăm despre o asociere de anomalii structurale şi funcţionale evidente, predominant la nivelul VD, cu aritmii ventriculare ameninţătoare de viaţă simptomatice. Prima manifestare a bolii poate să fie MSC. Prezentarea clinică cea mai frecventă este pentru palpitaţii, sincope de efort survenite la subiecţi tineri sau adolescenţi, prin TV indusă de efort. Se pot asocia dureri toracice atipice, care nu sunt legate de efort şi care au o strânsă relaţie cu faza inflamatorie a bolii[2,12]. Aceste manifestări se asociază cu extrasistole ventriculare sau TV monomorfe cu morfologie predominant de tip BRS şi inversarea undelor T în derivaţiile V1-V4 pe ECG în afara tahiaritmiei, care aduce un element de înaltă suspiciune pentru CA. Aritmia poate avea multiple morfologii, având în vedere că există numeroase zone cu potenţial aritmogenic, atât la nivelul VD, cât şi la nivelul VS în formele cu afectare mixtă. Aritmiile sunt cel mai frecvent induse de efort, de stimulare adrenergică şi pot surveni oricând în evoluţia bolii, determinând MSC. Factorii meteorologici (temperaturile înalte şi variaţiile mari de umiditate) au fost raportaţi ca asociaţi cu evenimentele aritmice[14]. CA a fost raportată ca fiind prima cauză de mortalitate la atleţii de performanţă şi a doua cauză de mortalitate la tineri. Incidenta MSC variază între 0.08-3.6%/an la adulţii cu CA[13]. Riscul de MSC este mai ridicat în rândul atleţilor, ajungând până la 20-25%[14].

Există şi manifestări nespecifice, constând în tablou clinic de miocardită şi infarct miocardic cu dureri toracice, modificări dinamice ST-T pe ECG 12 derivaţii, creştere enzimatică şi artere coronare epicardice normale[13]. Sincopa, palpitaţiile şi TV sunt prezente şi la vârsta pediatrică, deşi la această vârstă diagnosticul este foarte rar[13].

3. *Faza de insuficienţă cardiacă (predominant dreaptă)* este determinată de progresia şi extensia leziunilor VD şi se întâlneşte, de obicei, în decada 4-5 de viaţă.

4. *Insuficienţa biventriculară* este determinată de afectarea marcată a VS concomitentă. CA trebuie avută în vedere la pacienţii tineri care se prezintă cu cardiomiopatie dilatativă şi au modificări pe ECG în derivaţiile precordiale drepte[12].

Pentru diagnosticul de CA nu există un singur test de diagnostic „standard de aur". Multiple criterii de diagnostic sunt necesare, combinând ECG în afara aritmiei şi în timpul acesteia, anomalii morfo-funcţionale decelate imagistic (ecocardiografie transtoracică, RM cardiac, angiografie), biopsia endomiocardică, istoricul familial şi determinările genetice. Pentru standardizarea diagnosticului, în 1994 au fost propuse criterii de diagnostic, care ulterior au fost îmbunătăţite în 2010 pentru a creşte sensibilitatea de detecţie a bolii în formele cu manifestări mai puţin severe şi de depistare a afectiunii la membrii familiei[8]. Ghidul actual utilizează ECG, ecocardiografia, RM cu criterii

cantitative îmbunătăţite pentru diagnosticul anomaliilor de VD şi adaugă criteriile de genetică moleculară şi istoric familial, stabilind pentru fiecare criterii de diagnostic major şi minor.

Principalele investigaţii paraclinice care sunt utile în diagnosticul CA sunt:

- o Electrocardiograma
- o Ecocardiografia transtoracică
- o Rezonanţa magnetică nucleară cardiacă
- o Angiografia ventriculară dreaptă şi tomografia computerizată
- o Studiul electrofiziologie
- o Testarea genetică şi biopsia endomiocardică.

Electrocardiograma (ECG) este modificată în >90% din cazuri, cel mai frecvent decelându-se *unde T negative în derivaţiile Vl-V4* în absenţa blocului de ramură dreaptă, dar aceste modificări nu pot fi deosebite de aspectul normal la copii şi adulţi tineri[2, 12]. Acest aspect ECG reprezintă un criteriu minor de diagnostic al CA, însă doar la pacienţii cu vârsta peste 14 ani. Extinderea inversiunii de undă T în toate derivaţiile precordiale poate sugera afectarea concomitentă şi a VS. Se mai pot întâlni unde T inversate în derivaţiile inferioare, acestea semnificând modificări la nivelul peretelui postero-inferior al VD[12]. BRD, prelungirea duratei QRS în derivaţiile Vl-V3, comparativ cu V6 (creşterea duratei QRS cu > 25 msec) şi *unda epsilon* sunt semne ECG înalt sugestive de CA.

Unda epsilon reprezintă potenţiale tardive de mică amplitudine care survin la sfârşitul QRS şi la începutul segmentului ST. Acestea au originea la nivelul ţesutului miocardic înconjurat de zonele de ţesut fibro-adipos şi reflectă arii de conducere intraventriculară încetinită, care pot predispune la aritmii ventriculare prin reintrare[12]. Unda epsilon este decelată la doar 30% din pacienţii cu CA şi este criteriu major de diagnostic[2, 8, 14]. Ea se vede cel mai bine în derivaţiile Vl-V3 (Figura 2), însă prezenţa ei în aVR are o specificitate de 100% pentru diagnosticul de DAVD[14].

Detecţia ei pe ECG 12 derivaţii se asociază cu o frecvenţă mai mare a episoadelor de TV susţinută, dar nu constinuie un marker de risc crescut de moarte subită[14]. Există rapor-

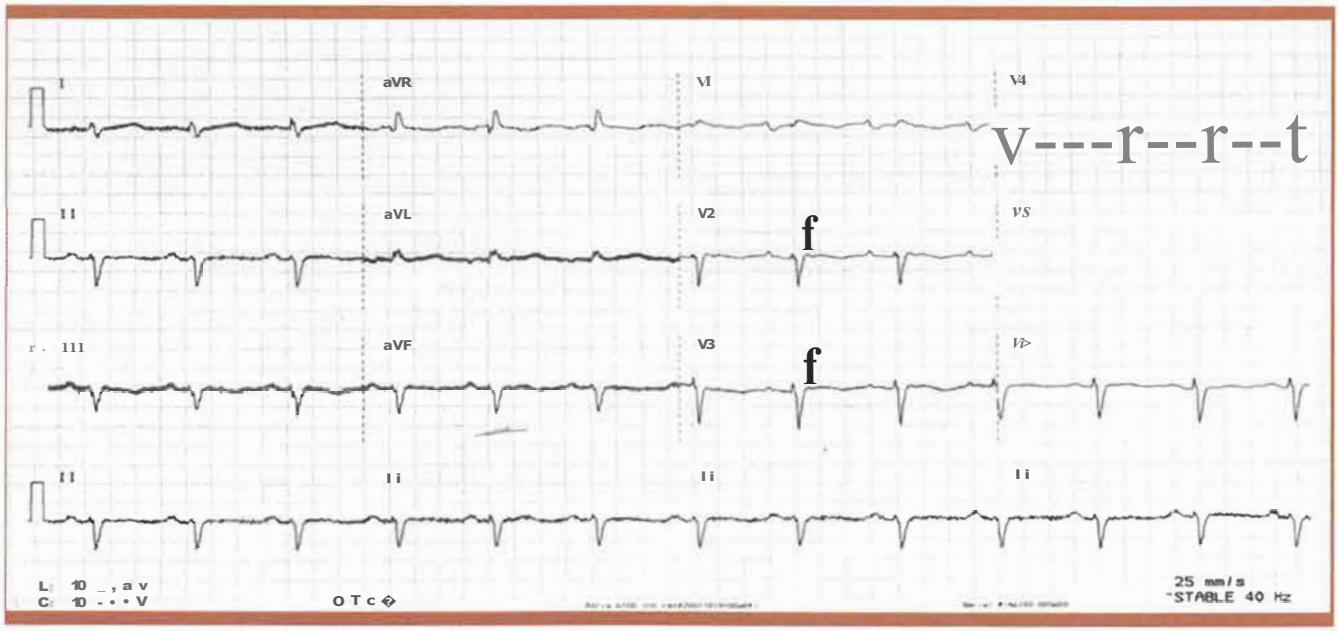


Figura 2. - ECG la un pacient cu DAVD, cu prezenta undei epsilon (săgeată).

tări de undă epsilon în toate derivaţiile precordiale, la copii cu boală extensivă biventriculară 14. Sensibilitatea undelor epsilon pe ECG este mică (25-38%) şi de aceea *o electrocardiogramă normală nu exclude diagnosticul de CA.* Utilizarea derivaţiei bipolare precordiale Fontaine (F-ECG) creste sensibilitatea de detectie la 50%14. Decelarea anom;liilor electrice este foarte importantă, pentru că ele pot preceda modificările structurale. De asemenea, este important de subliniat că un diagnostic imagistic de CA în absenţa modificărilor pe ECG trebuie interpretat cu mare precauţie. Prezenţa unor pseudo unde epsilon a fost descrisă şi în mai multe patologii asociate cu afectarea ventriculului drept: infarctul miocardic de ventricul drept şi sarcoidoza cardiacă cu afectare predominantă a cordului drept. Din cauza anomaliilor structurale foarte importante pe care le determină aceasta din urmă, atât depolarizarea, cât şi repolarizarea sunt alterate. Sarcoidoza poate mima atât de bine CA încât uneori doar biopsia endomiocardică poate tranşa diagnosticul[12, 13].

TV susţinută/nesusţinută cu aspect de BRS şi ax superior (negativ sau indeterminat în derivaţiile inferioare şi pozitiv în aVL) reprezintă un criteriu major de diagnostic (Figura 3). Aritmiile mai pot avea şi morfologie de tract de ejecţie al VD (BRS cu ax inferior, QRS pozitiv în derivaţiile inferioare şi negativ în aVL). Monitorizarea Holter ECG pe 24 de ore poate decela aritmii în absenţa simptomelor, cu ESV >500/24 de ore fiind un criteriu minor de diagnostic.

ECG cu mediere de semnal poate fi utilizat pentru detecţia potenţialelor ventriculare tardive, care sunt considerate criterii minore de diagnostic în ghidul actual de CA. Ele se întâlnesc la 50-80% din pacienţii cu CA şi TV şi sunt mai frecvente la pacienţii cu fibroză miocardică extensivă şi fracţie de ejecţie a VD redusă[12]. Criteriile sugestive de CA sunt prezentate în Tabelul 2. Deşi acest tip de ECG poate fi util, trebuie menţionat că prezenţa anomaliilor nu este specifică pentru CA, deoarece ele pot fi întâlnite şi în alte condiţii, precum miocardita sau boala ischemică.

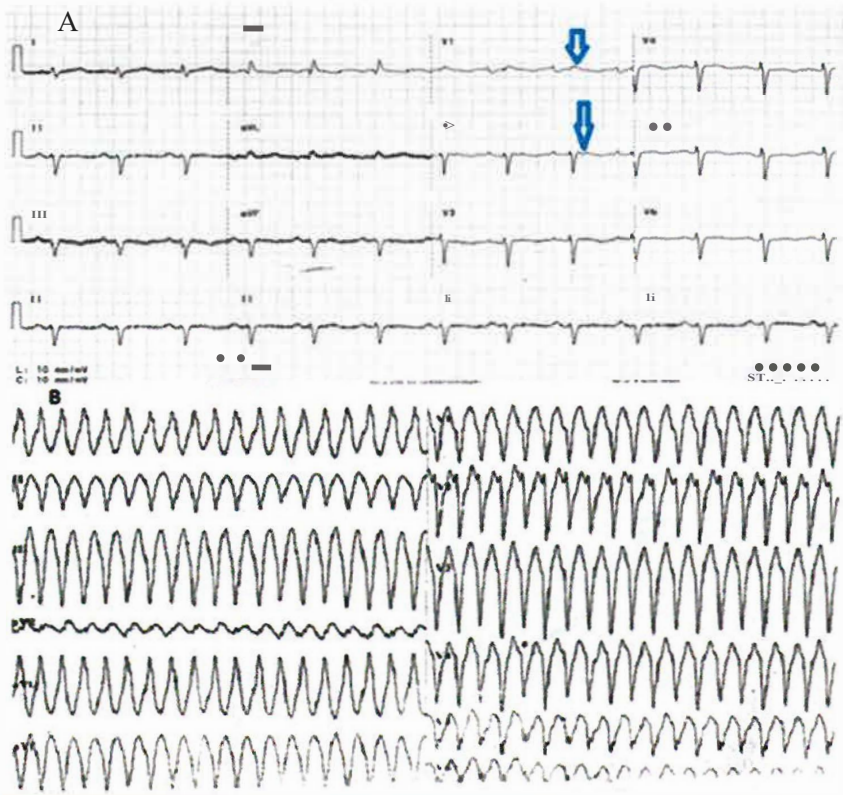


Figura 3. - **A.** ECG în ritm sinusal cu evidenţierea undelor epsilon V1-V2 la un pacient cu DAVD; **B.** Tahicardie ventriculară cu aspect de tract de ejecţie VD cu ax inferior.

Ecocardiografia transtoracică (ETT) este investigaţia de primă linie şi contribuie substanţial la stabilirea diagnosticului de CA, fiind uşor accesibilă şi aducând informaţii care constituie criterii majore şi care pot fi urmărite în evoluţie cu uşurinţă. ETT furnizează informaţii structurale şi funcţionale pentru toate

TABELUL 2. **Criterii ECG de diagnostic pentru cardiomiopatia aritmogenă** (adaptat după 8)

Anomalii de repolarizare
Criterii majore
Unde T negative în derivaţiile precordiale drepte (V 1,V2,V3) sau şi mai mult, la persoane cu vârsta >14 ani (în absenţa BRD complet (QRS ?120 msec)).
Criterii minore
Unde T negative în derivaţiile V1,V2 la persoane cu vârsta >14 ani (în absenţa BRD complet) sau în V4,V5,V6; Unde T negative în derivaţiile Vl,V2,V3 şi V4 la persoane cu vârsta >14 ani în prezenţa BRD complet.
Anomalii ale depolarizării/conducerii
Criterii majore
Unda epsilon (semnale de mică amplitudine reproductibile între sfârşitul complexului QRS şi debutul undei T) în derivaţiile precordiale drepte (V1-V3).
Criterii minore
Potenţiale ventriculare tardive pe ECG cu mediere de semnal în ≥1 din 3 parametri în absenţa unei durate QRS ≥110 msec pe ECG standard; Durata QRS filtrat ≥114 msec; Durata QRS terminal <40 µV (durata semnalului de mică amplitudine) ≥38 msec; Voltajul RMS în 40 msec terminale ≤20µV; Durata activării terminale QRS ≥55 msec măsurată de la nadirul undei S până la sfârşitul QRS, inclusiv R prim în V1,V2 sau V3 în absenţa BRD complet.
Aritmii
Criterii majore
Tahicardie ventriculară susţinută sau nesusţinută cu aspect BRS cu ax superior (QRS negativ sau nedeterminat în derivaţiile II, III, aVF şi pozitiv în aVL).
Criterii minore
Tahicardie ventriculară susţinută sau nesusţinută din tractul de ejectie al VD cu aspect BRS cu ax inferior (QRS pozitiv în derivaţiile II, III, aVF şi negativ în aVL) sau cu ax nedeterminabil; >500 extrasistole ventriculare pe 24 ore (Holter).

cele 4 camere ale inimii, deşi evaluarea VD necesită atenţie şi expertiză superioară faţă de celelalte camere. Conform criteriilor revizuite în 201 O, diagnosticul se bazează pe demostrarea disfuncţiei de VD regionale sau globale, a unor modificări structurale reprezentate de dilatarea VD, cu prezenţa diskineziilor segmentare, a anevrismelor, în special la nivelul camerei de ejecţie a VD, cu sau fără asocierea de modificări la nivelul VS (Tabelul 3, Figura 4). Deşi hipertrofia trabeculară şi malpoziţionarea acestora la nivelul VD sunt descrise în DAVD, acestea nu sunt incluse în criteriile de diagnostic, fiind nespecifice. Dilataţia de VD nu e specifică pentru CA. Ea este raportată şi ca adaptare la exerciţiul fizic intens. De aceea, diagnosticul de CA la sportivii de performanţă este dificil.

Elementele care intră în algoritmul de diagnostic ecografic al CA sunt sintetizate în Tabelul 3, în criterii *majore* şi *minore*. Evaluarea funcţiei VD trebuie să respecte criteriile de evaluare precizate de Societatea Americană de Ecocardiografie 15.

TABELUL 3. - **Criteriile ecocardiografice de diagnostic în cardiomiopatia aritmogenă** (conform 8)

Alterări structurale şi disfuncţie VD la ecocardiografie transtorncică bidimensională
Criterii majore
o Akinezie, diskinezie sau anevrisme regionale de VD + unul din următoarele (măsurate în telediastolă): o DTDVD în parasternal ax lung ?32 mm (?19 mm/m^2); o DTDVD în parasternal ax scurt ?36 mm (?21 mm/m^2); o Procentul de scurtare a ariei VD (FAC) :S33%.
Criterii minore
□ Akinezie sau diskinezie regională VD + unul din următoarele (măsurate în telediastolă) o DTDVD în parasternal ax lung ?29 şi :S32 mm sau ?16-18 mm/m^2; o DTDVD în parasternal ax scurt ?32 şi :S36 mm sau c::18-20 mm/m^2; □ sau procentul de scurtare a ariei VD >33% şi :S40%.

DTDVD, diametrul telediastoltc VD.

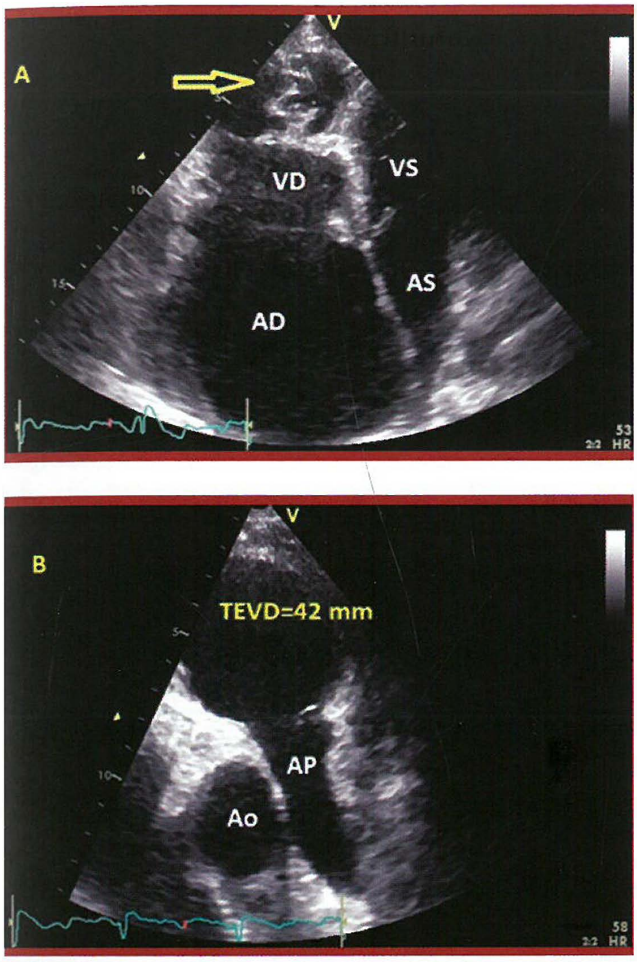


Figura 4. - Ecografie cardiacă transtoracică la un pacient cu DAVD. **A.** Dilatare importantă de cavităţi drepte (AD şi VD) cu colabarea cavităţilor stângi (VS şi AS), cu prezenţa hipertrabeculării apicale VD şi cu multiple anevrisme VD (săgeată); B. Dilatare importantă a TEVD (tractului de ejecţie al VD).

Având în vedere că VD este dilatat şi nevizualizat complet în incidenţele standard, imagini adiţionale non-convenţionale ar trebui obţinute pentru a vizualiza integral VD. În plus, CA în formele incipiente poate să prezinte afectări mici parcelare, cu microanevrisme[16]. Criteriile actuale de diagnostic includ doar informaţiile derivate din ecografia bidimensională, fără a lua în calcul noile tehnici ecografice de evaluare tridimensională, ecografia doppler tisular sau speckle tracking, care aduc informaţii adiţionale importante despre funcţia VD şi VS. De notat că prezenţa la ecografie cardiacă bidimensională a unui VD normal nu infirmă prezenţa CA. Ecografia 3D ar putea să fie extrem de utilă la pacienţii care au contraindicaţii la RM, având în vedere că evaluarea bidimensională a funcţiei VD este dificilă datorită anatomiei complexe a VD[12]. Ecografia 3D elimină aceste inconveniente şi are o bună evaluare a funcţiei sistolice a VD, comparabilă cu RMN cardiac, în centre cu expertiză semnificativă.

Există o serie de parametri ecografici, care nu sunt incluşi în criteriile de diagnostic şi care sunt utili în demonstrarea modificărilor anatomice şi funcţionale ale VD: măsurarea excursiei sistolice a inelului tricuspidian (TAPSE), diametrul bazal al VD în secţiunea apical 4 C, funcţia longitudinală a VD evaluată prin velocitatea sistolică maximă a inelului tricuspidian lateral (S') sau prin deformarea globală longitudinală a VD prin ecografie speckle tracking. Aceşti 2 parametri pot decela modificările subclinice, fiind foarte utili în fazele precoce ale bolii sau la cei purtători ai mutaţiei[12, 16] (Tabelul 4).

TABELUL 4. **Parametrii adiţionali funcţionali ai ventriculului drept la ecocardiografie transtoracică**

Parametru ecografic	Valoarea prag
Diametrul VD bazal în 4 camere	>41 mm
TAPSE	<17 mm
Deformarea longitudinală globală perete liber VD (GS VD)	<-23%
Dispersia mecanică VD	>25-30 m/sec
Fracţia de ejecţie VD la ecografie 3D	:S40%
Velocitatea sistolică anulară tricuspidiană la Doppler tisular (S')	<11 cm/sec
Deformare longitudinală globală VS	<-18%

Modificat după Ginghină şi colab. 2017

Rezonanţa magnetică nucleară cardiacă caracterizează cu înaltă precizie anatomia şi funcţia VD datorită unei înalte rezoluţii spaţiale şi reprezintă „standardul de aur" de evaluare a funcţiei sistolice VD şi VS. Ea evidenţiază disfuncţia globală şi segmentară a VD, modificările de fracţie de ejecţie şi dimensiunile VD, având o acurateţe mai mare comparativ cu ecografia bidimensională. RM cardiac detectează depozitele adipoase intramiocardice, inflamaţia şi fibroza miocardică, subţierea parietală, anevrismele, contracţia dissincronă, prin aceasta fiind foarte utilă ca imagistică în formele precoce şi atipice[2, 12, 16, 17]. Valorile de prag pentru criteriile majore RM au fost create să aibă o specificitate de 95%. Modificările tipice apar la nivelul bazal al VD şi peretele posterolateral al VS. Diversele anomalii structurale din CA sunt ilustrate în Figura 5 şi Figura 6.

În studiile de RM cardiac, prevalenţa semnalului hiperintens intramiocardic la secvenţa T1, sugerând grăsime, au variat de la 22-100%[16, 17]. Prin tehnica de contrast tardiv cu gadolinium (LGE) se poate decela la 88% din pacienţi fibroză la nivel VD şi 61% la nivel VS, însă aceasta sugerează boală înaintată şi se asociază cu alte semne, precum dilataţia VD sau disfuncţia de diferite grade[18]. De menţionat că în absenţa unor modificări funcţionale ale VD, prezenţa grăsimii intramiocardice nu indică CA la RM, ea fiind nespecifică, existând şi la obezi şi la bătrâni[16]. RM cardiac este util şi pentru diagnosticul diferenţial cu cordul atletic, suprasarcina de volum, şunturi intracardiace, cicatrici miocardice postinfarct, sarcoidoză, miocardită. Criteriile RM de diagnostic actual acceptate în ghid sunt sintetizate în Tabelul 5. RM cardiac în acest moment are un rol foarte important în stratificarea riscului aritmic. Un studiu recent pe purtători ai mutaţiei pentru CA a arătat că aritmiile susţinute coincid cu anomaliile structurale la RM19. Deac şi colab[20] au arătat că modificările chiar incipiente la RM sunt predictori independenţi de aritmii ventriculare.

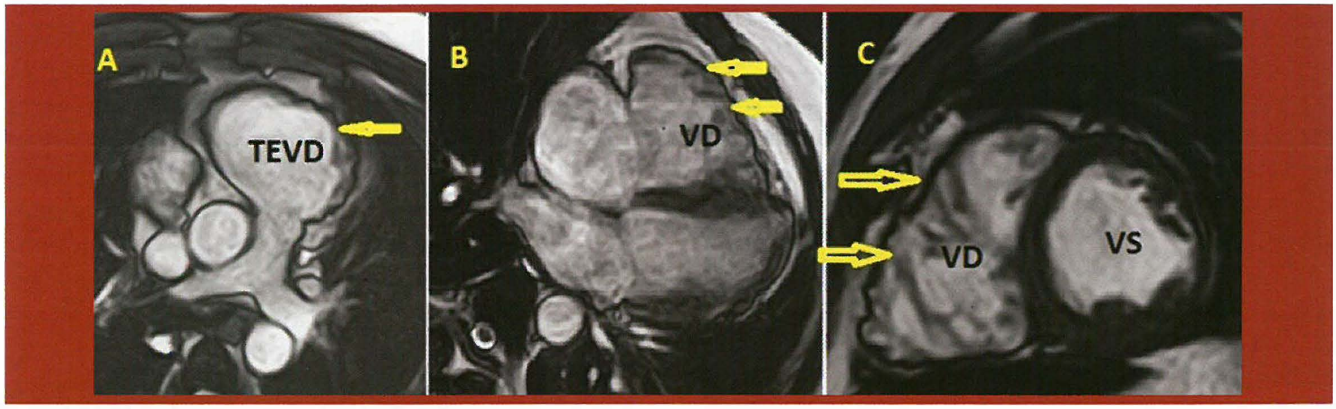


Figura 5. - Evaluarea RM cardiac la un pacient cu DAVD. **A.** Dilataţie importantă tract de ejecţie VD (TEVD); **B.** Imagine de 4 camere cu dilataţie importantă de cavităţi drepte, cu prezenţa de micro-anevrisme (săgeţi); C. Ax scurt - certifică dilatare VD, cu multiple microanevrisme perete liber VD (săgeţi).

Angiografia ventriculului drept evidenţiază dilatarea VD şi anomaliile regionale sau segmentare de cinetică parietală de tip akinezie sau diskinezie, tipic la nivelul infundibulului, apexului şi regiunii subtricuspidiene (bulging şi anevrisme)[12]. Această investigaţie este încă inclusă în algoritmul actual de diagnostic şi furnizează criterii majore de diagnostic, deşi modificările evidenţiate de ea sunt detectabile prin ecocardiografie şi RM cardiac, care sunt neinvazive. Ea nu este obligatorie, însă, pentru diagnostic.

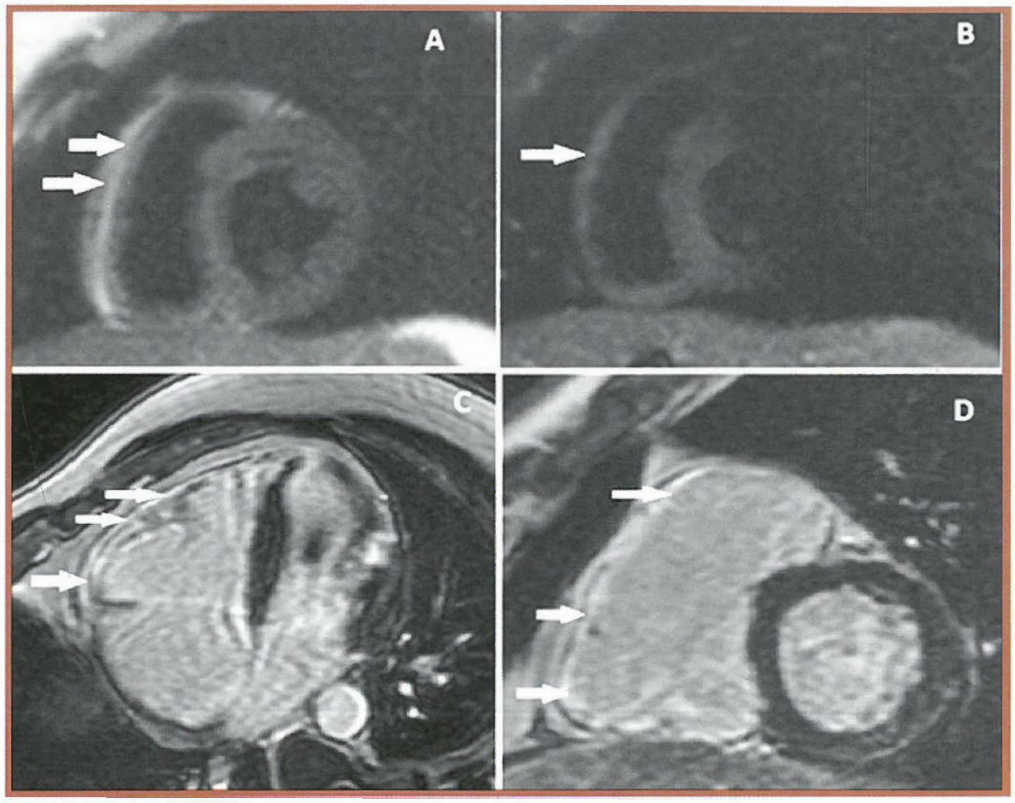


Figura 6. - A şi B. Secvenţe „Black blood", cu exemplificarea infiltrării grăsoase la nivelul peretelui VD (săgeţi); **C şi D.** Evidenţierea fibrozei miocardice prin priză tardivă de substanţă de contrast gadolinium (săgeţi).

TABELUL 5. **Criteriile de diagnostic de cardiomiopatie aritmogenă la RM cardiac** (după 8)

Disfuncţia globală sau regională şi modificările structurale la RM cardiac
o Akinezie sau diskinezie regională sau contracţie dissincronă VD + *unul din următoarele:*
o Volumul telediastolic VD c::110 ml/m² (bărbaţi) şi 100ml/m² (femei);
o sau fracţie de ejecţie VD :::40%.
Criterii minore
o Akinezie sau diskinezie regională VD sau contracţie dissincronă VD
+ *unul din următoarele:*
o Volumul telediastolic VD 100-11 0ml/m² (bărbaţi) şi 90-100ml/m² (femei)
o sau fracţie de ejecţie VD între 40-45%.

Tomografia computerizată (TC) permite caracterizarea tisulară, comparabilă cu RM-ul cardiac. Evaluarea cantitativă a volumelor şi funcţiei VD/VS au fost validate comparativ cu ETT şi RM cardiac. Mai mult decât atât, utilizarea TC multidetector înaintea procedurii de ablaţie a aritmiei ventriculare arată o concordanţă bună între voltajul epicardic scăzut şi grăsimea decelată la TC, sugerând potenţialul rol în localizarea substratului aritmic, cu potenţiale implicaţii terapeutice în CA I6_ Cu toate aceste potenţiale avantaje, TC nu este încă inclusă în algoritmul de diagnostic al CA.

Imagistica non-invazivă joacă un rol major în diagnosticul şi urmărirea pacienţilor cu CA. Datorită disponibilităţii şi costului scăzut, ETT este prima linie de diagnostic, urmată de RM cardiac. Ghidul actual recomandă utilizarea uneia sau alteia. Deşi încă nu sunt incluse în criteriile de diagnostic, studiile recente au arătat utilitatea ecografiei de tip STE, TDI şi 3D în detecţia leziunilor incipiente şi cuantificarea corectă a volumelor şi FE. RM cardiac pare să fie instrumentul perfect de diagnostic,

chiar în faza subclinică, datorită capacităţii superioare de caracterizare a morfologiei, structurii, înlocuirii fibro-grăsoase. TC, deşi nu face parte din algoritmul actual de diagnostic, are o excelentă rezoluţie spaţială şi o achiziţie rapi-dă, ceea ce îi conferă noi valenţe în detecţia CA.

Studiul electrofiziologie şi *harta electro-anatomică.* Aritmiile ventriculare din CA pot fi induse în timpul studiului electrofiziologie (SEF) prin stimulare ventriculară programată. Inducerea TV şi reproducerea clinicii generate de aceasta poate ghida ablaţia. Evaluarea hărţii de voltaj electro-anatomic este o tehnică care, folosind catetere electrofiziologice, măsoară tensiunile miocardice locale. Miocardul sănătos de VD are aspect bipolar, cu voltaje > 1.5 mV. În miocardul infiltrat fibro-grăsos se remarcă scăderea voltajului, cu o durată mai lungă a potenţialelor şi fracţionarea semnalelor. Această evaluare electro-anatomică îmbunătăţeşte rezultatele ablaţiei de TV, printr-o mai bună caracterizare a substratului aritmic[2], [7].

Biopsia endomiocardică evidenţiază cu acurateţe modificările histopatologice tipice, furnizând criterii majore şi minore, dar, datorită distribuţiei segmentare a leziunilor specifice, există riscul rezultatelor fals-negative şi invers, prezenţa ţesutului adipos şi în miocardul normal poate determina rezultate fals-pozitive (Tabelul 6). Diagnosticul CA presupune şi evaluarea *genetică* şi a istoricului familial (Tabelul 7).

Pentru diagnosticarea acestei boli, trebuie aşadar efectuate o serie de teste invazive şi non-invazive, precum şi cercetat istoricul familial. Ghidul actual subliniază clar ideea că diagnosticul de CA presupune un ansamblu de modificări ECG, histologice, aritmice, genetice şi dovezi imagistice structurale şi funcţionale.

Diagnosticul de CA se bazează în prezent pe criteriile propuse de Societatea Europeană de Cardiologie revizuite în 2010 şi presupune prezenţa a:

- 2 criterii majore;
- sau 1 criteriu major şi 2 minore;
- sau 4 criterii minore.

TABELUL 6. **Criteriile de diagnostic de cardiomiopatie aritmogenă prin biopsie endomiocardică** (corespunzător 8)

Caracterizarea tisulară a peretelui ventricular
Criterii majore
Miocite reziduale <60% prin analiza morfometrică (sau <50% prin estimare), cu înlocuirea fibroasă a peretelui liber al VD în 2:1 probă, cu sau fără înlocuirea adipoasă a ţesutului la biopsia endomiocardică.
Criterii minore
Miocite reziduale 60-75% prin analiza morfometrică (sau 50-65% prin estimare), cu înlocuirea fibroasă a peretelui liber al VD în 2:1 probă, cu sau fără înlocuirea adipoasă a ţesutului la biopsia endomiocardică.

TABELUL 7. **Criteriile de diagnostic de cardiomiopatie aritmogenă prin evaluarea antecedentelor familiale** (adaptat după 8)

Antecedente familiale
Criterii majore
o CA confirmată la o rudă de gradul I care întruneşte criteriile actuale; o CA confirmată histopatologic la autopsia/intervenţia chirurgicală a unei rude de gradul I; o Identificarea unei mutaţii patogenice asociată/probabil asociată cu CA la pacientul evaluat.
Criterii minore
o Antecedente de CA la o rudă de gradul I la care nu este posibil să se determine dacă membrul familiei îndeplineşte criteriile actuale; o Moarte subită prematură din cauza CA suspectate (<35 ani) la o rudă de gradul I; o CA confirmată histopatologic sau prin criteriile actuale la o rudă de gradul II.

Câteva precizări merită a fi făcute despre forma de *CA cu dominanţă stângă,* deoarece criteriile de definire nu sunt stabilite în ghidul actual. Din acest motiv, ea este încă subdiagnosticată. Ea se distinge de CMD prin apariţia aritmiilor ventriculare cu morfologie de VS mai devreme şi disproporţionat faţă de gradul de dilataţie al VS. Suspiciunea de diagnostic este înaltă atunci când la aritmiile ventriculare

TABELUL 8. **Caracteristicile diferitelor forme de cardiomiopatie aritmogenică** (după 7, 13)

Criterii	Forma cu afectare predominant dreaptă	Forma cu afectare predominant stângă
ECG de suprafaţl 12 derivaţii	o Unda e Vl-V4 o Tulburare de conducere intraventriculară V l-V3 o Prelungirea duratei QRS Vl-V3 o BRD incomplet o Unde T negative Vl-V3 o Supradenivelare ST V l-V3 o Unde T negative VJ-V6 în formele biventriculare o Progresie improprie a undei R	o Unda e în derivaţiile infero-laterale o BRS o Deviere la stânga ax QRS o Unde T negative în derivaţiile infern-laterale o Unde T inversate inexplicabile în VS, V6 +/- V4, DI, aVL o Unde T negative Vl-V6 în formele biventriculare o Voltaj scăzut QRS în derivaţiile membrelor
ECG cu mediere de semnal	Potenţiale tardive	-
Caracteristicile aritmiilor	o TV cu morfologie de BRS o ESV frecvente la monitorizarea Holter	o TV cu morfologie de BRD o ESV frecvente la monitorizarea Holter
Ecografie cardiaci	o Dilatare cu disfuncţie VD de diferite grade o Raport volume VD/VS:::1.2, progresiv cu evoluţia bolii o Anevrisme VD o Anomalii de cinetică VD	o Dilatare de diferite grade cu disfuncţie VS o Raport volume VD/VS <l o Aspect VS cu miocard non-compactat lateral o Anomalii de cinetică VS, inclusiv cu anevrisme
RM cardiac	o Anomalii de cinetică parietală VD cu dilataţie şi disfuncţie VD o Grăsime şi fibroză în miocardul VD	o Anomalii de cinetică parietală cu dilataţie şi disfuncţie de VS o Aspect VS cu miocard non-compactat şi priză de contrast subepicardică şi medio-ventriculară în miocardul VS
BEM	+	+/-
Modificlri genetice	o Anomalii desmozomale până la 60% o Afectare frecventă atleţi de anduranţă	o Mutaţii frecvente în genele TMEM43; DSP; PLN o Anomalii desmozomale până la 30%
Risc de MSC	+	+
Istoric familial	+	+
Sindromul cutaneo-cardiac	Sindromul Naxos	Sindromul Carvajal
Mapping electro-anatomic de VD	+	+/-

BRD, bloc de ram drept; BRS, bloc de ram stâng; VD, ventricul drept; VS, ventricul stâng; TV, tahicardie ventriculară; BEM, biopsie endomiocardică; MSC, moarte subită cardiacă.

se adaugă inversia de unde T în teritoriul infern-lateral, prezenţa aspectului de cardiomiopatie dilatativă cu coronare epicardice normale sau a miocarditei. Diferenţierea de CMD este importantă clinic, pentru stratificarea riseului şi evaluarea familială. Prezenţa modificărilor regionale este sugestivă pentru CAVS, mai ales dacă se asociază şi cu modificări la nivelul VD. Aspectul la RM cardiac cu priză tardivă de contrast poate aduce un element

TABELUL 9. **Diagnosticul diferenţial al cardiomiopatiei aritmogene** (adaptat după 13)

Boala	Expresie clinică	Evaluare paraclinică	Caracteristici particulare imagistice
Sarcoidoza	• Mai frecvent femei; • Frecvent non-familială; • Manifestări extracardiace frecvent; • Adenopatii pulmonare, mediastinale, orice organ poate fi afectat.	• BEM poate avea un rol crucial; • ECG; • RxCP; • CT toracic; • PET; • RMN cardiac cu gadolinium; • Coronarografia pentru excludere leziuni coronariene.	• Granuloame pulmonare; • Adenopatii mediastinale; • PR lung/BAV grad înalt; • TV de VD apical; • Scăderea FEVS cu insuficienţă cardiacă; • RMN cardiac cu aspect de priză tardivă de contrast non-ischemică precoce la nivelul SIV.
Miocardita	• Prodrom viral, febră, mialgii, simptome gastrointestinale; • Debut recent de aritmii atriale sau ventriculare; • Bloc complet atrio-ventricular; • Aspect de infarct miocardic acut (durere toracică + modificări ST-T + creştere enzimatică).	• BEM poate avea un rol crucial; • Ecocardiografie; • RMN cardiac.	• Modificări de cinetică VS/VD; • Disfuncţie predominant de VS; • Edem tisular la RMN cardiac în faza acută; • Afectare concomitentă pericardică; • Priză tardivă de contrast intramiocardică subepicardic.
Infarctul de VD	• Durere toracică + modificări ST-T + creştere enzimatică; • Debut recent de aritmii atriale sau ventriculare; • Bloc complet atrio-ventricular.	• ECG; • Ecocardiografie; • RMN cardiac uneori.	• Modificări de cinetică VS + VD; • Disfuncţie VD şi VS regionale pe teritoriul coronarian; • Priză tardivă de contrast intramiocardic de tip ischemic endo-epicardic.
Cardiomiopatia dilatativă idiopatică	• Poate fi familială; • Aritmiile ventriculare apar în contextul unei disfuncţii importante de VS.	• Ecocardiografia; • RMN cardiac.	• Dilatare de VS predominant şi iniţial, cu reducerea funcţiei sistolice; • Priză de contrast tardivă la nivel septal medio-ventricular.
TV idiopatică de tract de ejecţie VD	• Evoluţie benignă; • Nu există leziune structurală; • Formă non-familială; • Aritmii/sincope/TV monomorfe repetitive • Diferenţiere dificilă în stadiile incipiente ale CA; • Mutatie la nivelul inhibitorului proteinei G Gai2.	• ECG; • Ecocardiografie; • RMN cardiac; • SEF cu stimulare programată.	• TV cu aspect de BRS cu ax inferior; • TV cu QRS 2:120 msec, cu tranziţie în V6 frecvent sugerează DAVD; • ECG şi ECG cu mediere de semnal în ritm sinusal normal; • Imagistică normală; • Inducerea aritmiei la SEF dificilă în absenţa izoproterenolului.
Sindromul Brugada	• Sincope/palpitaţii; • Aritmia survine adesea după mese, în perioada de odihnă, datorită unui tonus vagal crescut.	• ECG; • Ecocardiografia; • RMN cardiac.	• Imagistică normală; • BRD şi supradenivelare caracteristică persistentă în derivaţiile precordiale drepte (spontan sau după provocare cu ajmalină).

Boli cardiace congenitale cu suprasarcini VD	• Istoric de boală congenitală cu evoluţie cu suprasolicitare de volum sau presiune; • Frecvent aritmii atriale şi mai rar ventriculare; • Posibil sincope; • Semne şi simptome de insuficienţă cardiacă dreaptă.	• Ecocardiografie transtoracică; • Ecocardiografie transesofagiană; • CT toracic; • **RMN** cardiac uneori; • Cateterism cardiac.	• Prezenţa şuntului şi direcţia lui; • Calcule de debite şi raport de debite, presiuni; • Anomalii multiple asociate.
Cordul atletic	• Adaptarea fiziologică a cordului la creşterea suprasarcinii hemodinamice din timpul efortului fizic; • Anomalii de ECG şi aritmii sunt bine documentate la sportivii de anduranţă; • Istoricul relevă sport de anduranţă intens şi repetitiv; • Frecvenţa cardiacă scăzută.	• ECG; • Ecocardiografia cu deformarea miocardică de tip speckle tracking; • RMN cardiac cu secvenţă tardivă de contrast.	• Frecvente ESV şi unde T inversate în derivaţiile precardiale, benigne; • Absenţa modificărilor structurale VD; • Dilatare proporţională a tuturar cavităţilor; • Hipertrofie de pereţi < 15 mm; • Absenţa tulburărilor regionale de deformare la ecografia STE; • Absenţa prizei de contrast tardive la **RMN.**

important de diagnostic diferenţial, priza de contrast medio-ventricular regăsindu-se şi în CAVS şi în CMD, însă distribuţia subepicardică fiind sugestivă de CAVS. Tabelul 8 sintetizează comparativ cele 2 tipuri de CA cu particularităţile lor. Aşadar, ghidul actual de CA necesită o revizuire în acest sens.

Diagnosticul preclinic prin genotipare. Pe baza datelor din studii, testarea genetică pentru mutaţii desmozomale la pacienţii cu criterii clare de CA evidenţiază mutaţii cunoscute doar la 50% din ei. Clinic, genotiparea se justifică pentru identificarea unei mutaţii care este considerată a fi cauza unui aspect fenotipic clar şi este utilă pentru testarea familială[7]. Ea nu se justifică la un pacient cu criterii la limită. Un test negativ genetic nu înseamnă că fenotipul respectiv de CA nu poate fi generat de o altă genă, necunoscută şi nici nu elimină diagnosticul de CA. Valoarea prognostică a genotipării rămâne însă să fie elucidată. Există studii care arată că 16% dintre subiecţii sănătoşi au mutaţii în unele din genele implicate în patogenia CA. Consensul European de evaluare genetică în cardiomiopatii specifică utilitatea testării genetice doar la cei cu indice înalt sau intermediar de suspiciune de CA şi la rudele acestora care pot să poarte gena patogenă şi necesită a fi căutate pentru modificări subclinice şi corect urmărite [1]. Pacienţii care prezintă multiple mutaţii au o expresie fenotipică mai severă, cu creşterea riscului de aritmii maligne şi MSC1, [2] Consilierea genetică este importantă în interpretarea rezultatului testelor în contextul clinic. Identificarea unei gene patogene asociată sau probabil asociată cu CA este în prezent un criteriu major de diagnostic în ghidul actual de CA. Cele mai frecvente 5 gene desmozomale care sunt asociate cu CA sunt: plakophilin-2, desmoplakin, desmoglein, desmocollin şi plakoglobin. Transmiterea este AD în majoritatea cazurilor. Majoritatea genelor interesate sunt sintetizate în Tabelul 1.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Cele mai frecvente patologii care pot fi confundate cu CA sunt sintetizate în Tabelul 9.

STRATIFICAREA RISCULUI

Evoluţia clinică a CA se caracterizează prin apariţia de evenimente aritmice, care pot provoca moartea subită, şi prin insuficienţa sistolică biven-triculară, care poate duce la moartea prin insuficienţă cardiacă (Figura 7). Mortalitatea variază între 0.08-3.6%/an[2]. Studiile recente au arătat că prognosticul pe termen

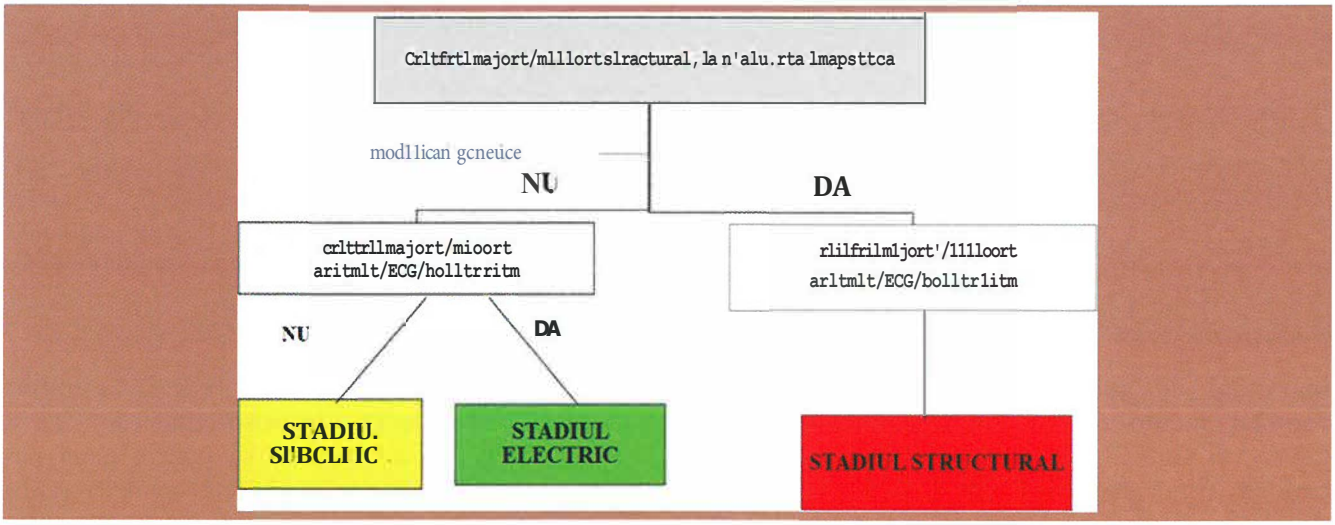


Figura 7. - Evaluarea stadiului de evoluţie a cardiomiopatiei aritmogene.

lung pentru pacienţii trataţi pentru un eveniment index şi pentru membrii familiei urmăriţi corespunzător este favorabil (mortalitatea anuală <1%)2, 7. Prognosticul depinde în mare măsură de severitatea aritmiei şi disfuncţiei ventriculare, de prezenţa în istoricul pacientului a unui stop cardiac prin fibrilaţie ventriculară sau tahicardie ventriculară susţinută, aceştia fiind predictorii cei mai importanţi de evenimente aritmice recurente fatale. În absenţa MSC sau aritmiei ventriculare susţinute, care plasează pacientul la risc înalt de recurenţă aritmică, stratificarea riscului aritmic se bazează pe predictori fenotipici, fiind definiţi factori majori şi minori de risc.

Factorii majori de risc sunt:

- istoric de sincope inexplicabile;
- TV nesusţinută la monitorizarea ambulatorie sau la testul de efort standardizat;
- disfuncţie sistolică severă de VD/VS sau ambele.

Mai mulţi *factori de risc minori* au fost identificati, dar asocierea lor cu evenimente nefavorab\le este încă neclară2, 9:

- multiple gene desmozomale identificate sau anumite gene particulare cu risc crescut;
- sex masculin;
- status de „proband";
- vârsta <35 de ani la momentul diagnosticului;
- ESV frecvente la monitorizarea Holter (> 1000/24 de ore);
- extensia undelor T inversate în precordialele stângi şi teritoriul inferior pe ECG (> 3 derivaţii) - factor independent de prognostic, se asociază cu disfuncţie VD/VS mai importantă;
- amplitudinea QRS scăzută şi fragmentarea acestuia;
- inductibilitatea TV sau fibrilaţiei ventriculare la stimularea ventriculară programată şi prezenţa cicatricilor electro-anatomice - valoare prognostică controversată în prezent la pacienţii asimptomatici cu CA.
- modificări morfo-funcţionale ecografice şi la RMN cardiac;
- regurgitarea tricuspidiană severă;

• **Evenimente aritmice majore**
• stopul cardiac prin fibrilatie ,·entriculara
• tahicardie nmtriculara sustinuta

• **Factori risc majori**
• sincope inexplicabile:
• T\"NS:
• disfucntie severa d e\l)i\"S sau ambele:

• **Factori risc minori**
• sex masculîn. status de ··proband". ,·arsta <35 ani:
• extensia undelor T inwrsate:
• frecwute ES\" {>1000/24 h)
• iuductibilitatea aritmiei la SEF:
• cantitatea afectarii fibro-!!fasoase a \·'o:
• multiple anomalii ienetice dezmozomale:

• **Fara ennimente/factori de risc**
• membrii familiei pm1a1ori1:_uatosi de iene implicate in

• **pacientii diagnosticati si tratati deja**

Figura 8. - Stratificarea prognostică a pacienţilor cu cardiomiopatie aritmogenă (conform 9).

- gradul de extensie a cicatricilor fibrogrăsoase la RMN cardiac.

Într-un consens recent de stratificare a riscului şi tratament al CA, indicaţiile pentru implantarea de defibrilator automat au fost determinate luând în considerare riscul statistic estimat, starea generală de sănătate, factorii socio-economici, impactul psihologic şi efectele negative ale dispozitivului (Figura 8)2, 9.

Pacienţii trebuie evaluaţi periodic pentru simptome. Inversiuni dinamice ale undelor T/modificări ST şi creşterea enzimelor de necroză miocardică constituie semnale de alarmă ale fazelor „acute" ale CA. Evaluarea clinică începe de la 10-12 ani pentru toate rudele de gradul I şi II ale pacienţilor cu CA cu eveniment index, până la vârsta de 60 de ani[7]. Dacă MSC survine <35 de ani, autopsia ar trebui efectuată, incluzând şi analiza moleculară genetică[7]. De remarcat că aceste recomandări se aplică la varianta clasică de DAVD. Datele prognostice nu sunt încă disponibile în forma de DAVS, care este din ce în ce mai mult detectată prin RMN cardiac.

TRATAMENT

Scopul principal al tratamentului la pacienţii cu CA este de a reduce riscul de MSC şi de a îmbunătăţi calitatea vieţii, prin scăderea riscului aritmic şi simptomelor de insuficienţă cardiacă. Abordarea terapeutică trebuie să ia în calcul şase aspecte importante: stabilirea unui diagnostic precis; stratificarea riscului de MSC; prevenirea aritmiei ventriculare susţinute; prevenirea dezvoltării sau progresiei insuficienţei cardiace; transplantul cardiac; evaluarea şi urmărirea corectă a membrilor familiei.

Restricţia activităţii fizice. Atleţii de performanţă au un risc crescut de MSC, de până la 5 ori mai mare faţă de persoanele sedentare cu CA. Menţinerea activităţii sportive demască debutul bolii şi accelerează progresia acesteia2, [13]. De aceea, ghidul actual de tratament recomandă ca pacienţii cu CA să nu participe la activităţi sportive competitive, de anduranţă (clasa I), fiind posibilă practicarea sporturilor recreative ocazionale (clasa IIa)9. Restricţia sporturilor competitive este obligatorie şi la rudele cu fenotip negativ, dar cu mutaţii prezente (IIa) sau necunoscute (IIb).

Tratamentul farmacologic constă în medicamente antiaritmice (sotalol, amiodaronă), -blocante şi medicamente pentru insuficienţa cardiacă.

Beta-blocantele se recomandă ca primă linie de tratament pentru toţi pacienţii cu CA dovedită, deşi această recomandare este doar o extrapolare a eficienţei lor în prevenţia morţii subite în insuficienţa cardiacă (clasa IIa)2, 9. Ele sunt utile în CA cu TV recurente, cu terapie ,DAI adecvată/nu, la care există tahicardie sinusală, tahiaritmii atriale cu frecvenţă rapidă (clasa I). Utilizarea profilactică a -blocantelor la purtătorii sănătoşi ai mutaţiei genetice nu este recomandată (clasa III).

Tratamentul antiaritmic la pacienţii cu CA are ca obiectiv îmbunătăţirea calităţii vieţii prin prevenirea recurenţei aritmiilor ventriculare simptomatice. Nu există studii prospective

randomizate care să compare sistematic diverse strategii de tratament. Prin urmare, indicaţiile se bazează pe consensul experţilor şi decizii individualizate[9]. Dovezile disponibile sugerează că amiodarona (doza de încărcare de 400-600 mg zilnic timp de 3 săptămâni şi apoi doza de întreţinere de 200-400 mg zilnic), singură sau în combinaţie cu P-blocantele, este cel mai eficient medicament pentru prevenirea TV simptomatice[9]. Cu toate acestea, nu sunt date care să susţină eficienţa în prevenţia MSC, mai ales la pacienţii cu risc înalt. Sotalolul, amiodarona şi P-blocantele sunt utilizate ca tratament adjuvant al terapiei cu DAI, pentru a reduce descărcarea frecventă (clasa I)2, [9], eventual pentru îmbunătăţirea simptomelor la pacienţii cu ESV frecvente sau TVNS (clasa Ila). Ar putea fi luate în considerare ca tratament adjuvant al terapiei de ablaţie de substrat aritmic, fără DAI, în cazuri selecţionate de CA cu TV recurente stabile hemodinamic (clasa Ilb). Nu au indicaţie la pacienţii asimptomatici, fără aritmie ventriculară documentată sau la purtătorii sănătoşi (clasa IJI)[9].

Defibrilatorul automat implantabil (DAI). Datele din studii observaţionale au demonstrat constant că terapia cu DAI este eficientă şi sigură. Consensul Internaţional European actual estimează probabilitatea evenimentului letal aritmic şi clasifică pacienţii ca având risc mare (> I0%/an), intermediar (1-10%/an) sau risc scăzut (< 1%/an) (Figura 8)[9]. Aceste categorii de risc sunt utile în stabilirea raportului risc-beneficiu despre recomandarea de DAI. Consensul actual stabileşte clar că pacienţii care beneficiază cel mai mult de DAI sunt cei cu risc înalt, care au avut un episod de MSC resuscitată, prin fibrilaţie ventriculară sau tahicardie ventriculară susţinută (clasa 1)2, [9]. DAI este recomandat profilactic şi la cei cu disfuncţie severă de VD/VS (aria fracţionată VD :Sl 7%, FEVD :S35%, FEVS :S35%) indiferent de prezenţa aritmiei ventriculare (clasa I).

Rămâne incert dacă şi la ce categorii DAI este necesar pentru prevenţia primară a MSC la pacienţii cu risc intermediar, cu unul sau mai mulţi factori de risc şi fără mcmn eveniment aritmic major (Figura 8). Consensul experţilor stabileşte că sincopa, TVNS şi disfuncţia ventriculară moderată (aria fracţionată = 17-14%, FEVD între 40-36% sau FEVS între 45-36%) reprezintă factori de risc importanţi, care să justifice implantarea profilactică a DAI (clasa Ila). La cei cu factori de risc minori, implantarea DAI trebuie bine cântărită pe termen lung ca raport risc-beneficiu, datele nefiind clare (clasa Ilb)2,[9]. La pacienţii asimptomatici cu niciun factor de risc şi la purtătorii sănătoşi nu există nicio indicaţie de DAI profilactic, din cauza riscului redus de aritmii şi riscului semnificativ de complicaţii legate de dispozitiv şi electrod pe termen lung (clasa III) (rata estimată de 3.7%/an)2, 9_ DAI unicameral este recomandat pentru minimalizarea complicaţiilor legate de sonde, mai ales la pacienţii tineri. Rolul DAI subcutan nu este încă bine stabilit. Terapia de resincronizare este dedicată cazurilor de CA cu insuficienţă cardiacă şi FEVS <35%, cu complex QRS larg, cu aspect de BRS[9]. Intervenţiile DAI inadecvate apar la I0-25% dintre pacienţii cu CA, mai ales la vârstă tânără. Intervenţiile inadecvate sunt dureroase şi pot avea un impact clinic şi psihologic profund asupra pacienţilor. Incidenţa acestora poate fi redusă prin programarea adecvată a DAI şi administrarea de P-blocante sau sotalol[2].

Ablaţia cu radiofrecvenţă este rezervată cazurilor care prezintă TV incesante, frecvente, simptomatice sau frecvente intervenţii ale DAI corespunzătoare pentru TV, în ciuda preventiei antiaritmice maximale cu amiodaronă (cla a I) sau fără amiodaronă (clasa 1Ia)2, [9]. Dacă procedura endocardică eşuează, abordarea epicardică sau varianta combinată endo-epicardică sunt recomandate. Este important de reţinut că ablaţia nu este curativă şi, de aceea, ea nu înlocuieşte implantarea de DAI în prevenţia MSC. Deşi rata de succes pe termen scurt este mare, există o rată de recurenţă pe termen lung (3-5 ani) de până la 50-70%, probabil datorită progresiei bolii de bază[9].

Prevenirea dezvoltării sau progresteť insuficienţei cardiace. Prevalenţa disfuncţiei de VD sau biventriculare, care să conducă la insuficienţa cardiacă progresivă şi deces în CA este variabilă. Implicarea VS, iniţial considerată o complicaţie în stadiul final al DAVD, acum este dovedită ca fiind în unele fenotipuri de la început, astfel încât există şi complicaţii tromboembolice din anevrisme[2, 9]. Ca atare, tratamentul vizează medicaţia de insuficienţă cardiacă şi evaluarea riscului tromboembolic. La pacienţii care dezvoltă insuficienţă cardiacă, tratamentul standard cu IECA/sartani, P-blocante, diuretice este recomandat (clasa I). Anticoagularea orală pe termen lung este recomandată în prevenţia secundară la pacienţii cu tromboză intracavitară sau trombembolism venos (clasa I). Profilaxia primară a tromboembolismului pe baza prezenţei doar a anevrismelor sau dilataţiei cavitare nu este recomandată (clasa III). La pacienţii cu disfuncţie asimptomatică de VD/VS, IECA sau sartanii sunt indicaţi (IIb)[2, 9]. Transplantul cardiac este luat în considerare extrem de rar la pacienţii cu CA, la cei cu insuficienţă cardiacă terminală sau aritmie ventriculară necontrolată în ciuda abordării maximale, inclusiv cu ablaţie[2]. Supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu CA este bună, 81 % la 5 ani şi 77% la 10 ani, mai bună decât la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică[2, 9].

Evaluarea şi urmărirea corectă a membrilor familiei. Membrii asimptomatici din familia pacienţilor cu CA pot avea sau nu mutaţia patogenă sau să prezinte o mutaţie fără o semnificaţie cunoscută. Consilierea genetică este deosebit de importantă în cadrul familiei. Rudele necesită obligatoriu efectuare de ECG, Holter ECG, ecografie cardiacă şi RMN cardiac indiferent de evaluarea ecocardiografică, începând de la vârsta de 10-12 ani. Reevaluarea trebuie făcută la fiecare 1-3 ani până la 30 de ani şi încă o dată la 40 de ani[2, 9]. Dacă RMN cardiac evidenţiază dilataţii uşoare segmentare sau globale, el trebuie repetat după 3 ani şi ulterior la 5 ani. Prezenţa grăsimii intramiocardice poate să fie şi normală, însă în prezenţa prizei tardive de substanţă de contrast sugerează patologie[2, 9].

Sintetizând, cardiomiopatia aritmogenică este o boală rară, care se manifestă clinic prin aritmii ventriculare ameninţătoare de viaţă, având ca substrat patologic o distrofie dobândită şi progresivă a miocardului ventricular cu înlocuirea miocardului normal cu ţesut fibrogrăsos. Studii de corelaţie genotip-fenotip au condus la identificarea afectării biventriculare şi la descrierea prezenţei unor forme cu dominanţă ventriculară stângă, sprijinind astfel utilizarea termenului mai larg de CA. Transmiterea bolii este predominant autozomal dominantă. Genele răspunzătoare de această anomalie miocardică sunt în mare parte legate de desmozomii cardiaci, deşi sunt descrise şi mutaţii non-desmozomale, de aici rezultând o varietate mare fenotipică. CA este o cauză majoră de moarte subită la tineri şi sportivi. Tabloul clinic include o etapă subclinică, o etapă electrică evidentă şi, în final, insuficienţa cardiacă dreaptă sau biventriculară. Deoarece nu există niciun criteriu unic „standard de aur" pentru a ajunge la diagnosticul de CA, mai multe categorii de informaţii de diagnostic necesită a fi combinate pentru a îmbunătăţi diagnosticarea acestei entităţi. Printre investigaţiile utile, RMN cardiac joacă un rol major în detectarea chiar incipientă a CA. Testarea genetică a rudelor de grad I ale pacienţilor diagnosticaţi cu CA permite identificarea timpurie a purtătorilor asimptomatici. Stratificarea riscului rămâne o provocare majoră clinică. Tratamentul antiaritmic medicamentos, defibrilatorul implantabil şi tratamentul ablativ sunt, în prezent, principalele instrumente terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart

Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace 2011; 13: 1077-1109.
2. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. N Engl J Med 2017;376:61-72.
3. L6pez-Ayala JM, G6mez-Milanes I, Sanchez Mufioz JJ, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. Europace 20I4; 16:1838-1846.
4. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a I0-year registry. Eur Heart J 2011;32:1105-1113.
5. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers. J Am Coli Cardio) 2013;62:1290-1297.
6. Meyer S, van der Meer P, van Tintelen JP, van den Berg MP. Sex differences in cardiomyopathies. Eur J Heart Fail 2014;16:238-247.
7. Saguner AM, Brunckhorst C, Duru F. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: A paradigm shift from right to biventricular disease. World J Cardio! 2014; 6:154-174.
8. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation. 2OIQ 121 : 1533-1541.
9. Corrado D, Wichter T, Link MS et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. Eur Heart J 2015;36:3227-3237.
10. Richter T, Nestler-Parr S, Babeta R, et al. Rare disease terminology and definitions - a systematic global revIew: report of the !SPOR rare disease special interest group. Value Health 2015;18:906-914.
11 Akdis D, Brunckhorst C, Duru F, Saguner AM. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Electrica! and Structural Phenotypes. Arrhythmia & Electrophysiology Review 2016;5:90-101.
12. Ginghină C, Enache R. Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept. Mic tratat de cardiologie ed 2017 p 455-464.
13. Pilichou K, Thiene G, Bauce B, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:33.
14. LiKHC, Bazoukis G, Liu T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasla (ARVC/D) in clinica! practice. Journal of Arrhythmia 2018;34: I1-22.
15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23:685-713.
16. te Riele AS, Tandri H, Danita M. Sanborn, David A. Bluemke, Noninvasive Multimodality Imaging in ARVD/C JACC Cardiovasc Imaging. 2015; 8:597-611.
17. te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: cardiovascular magnetic resonance update. J Cardiovasc Magn Reson 2014; 16:50.
18. Marra MP, Leoni L, Bauce B, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5:91-100.
19. Rastegar N, Burt JR, Corona-Villalobos CP, et al. Cardiac MR findings and potential diagnostic pitfalls in patients evaluated for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Radiographics. 2014; 34:1553-1570.
20. Deac M, Alpendurada F, Fanaie F, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected arrhythmogemic right ventricular cardiomyopathy. Int J Cardio! 2013; 168:3514-21.
21. Mast TP, Teske AJ, Walmsley J, et al. Right Ventricular Imaging and Computer Simulation for Electromechanical Substrate Characterization in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. J Am Coli Cardio! 2016;68: 2185-2197.

CAPITOLUL

32 Bolile pericardului

Structura şi funcţia pericardului 653
Sindroamele pericardice 654
Pericardita..... 654
Revărsatul pericardic 664
Tamponada cardiacă 668
Pericardita constrictivă 675
Bibliografie..... 680

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA PERICARDULUI

Pericardul este format din două foiţe: *pericardul visceral,* constituit dintr-un singur strat de celule mezoteliale, fibre de colagen şi elastină, aderent la suprafaţa cordului şi *pericardul parietal,* fibros, cu grosime de aproximativ 2 mm, bogat în fibre de colagen, ataşat prin ligamente de diafragm, stern şi alte structuri ale cutiei toracice [1]. Pericardul visceral se reflectă în apropierea originii vaselor mari, la câţiva centimetri de vărsarea venelor cave în atriul drept (AD) şi se continuă cu stratul intern al pericardului parietal, delimitând sacul pericardic, care conţine 15- 50 ml de fluid pericardic, ultrafiltrat plasmatic sărac în proteine[2]. În afară de rolul său în menţinerea poziţiei cordului în torace, pericardul are şi alte funcţii: secretă prostaglandine şi substanţe care modulează tonusul coronarian şi neural, prezintă mecano- şi chemoreceptori care participă la reflexe cu punct de plecare la nivelul pericardului, oferă o barieră împotriva infecţiilor[1]. Funcţia mecanică a pericardului este reprezentată de efectul său restrictiv asupra volumului cardiac, forţa pe care o exercită asupra cordului putând limita semnificativ umplerea [1]. Din cauza structurii sale, sacul pericardic are o rezervă de volum relativ mică. Presiunea intrapericardică normală variază în timpul respiraţiei între -5 şi + 5 cm H_2O şi este relativ egală cu cea intrapleurală, cea mai scăzută presiune fiind atinsă în sistola ventriculară. La o creştere rapidă a volumului lichidului pericardic la 150-200 ml, se produce o creştere rapidă a presiunii şi curba presiune-volum devine aproape verticală, explicând hemodinamica din tamponada cardiacă (TC)3. Pericardul influenţează umplerea celor doi ventriculi, creşterea volumului şi/sau a presiunii în cavitatea pericardică reducând umplerea diastolică. Pericardul normal amplifică interacţiunea diastolică dintre cei doi ventriculi. Deşi pericardul nu este esenţial pentru menţinerea funcţiei cardiace normale, bolile pericardului pot fi patologii dificil de diagnosticat şi tratat, care pot deveni ameninţătoare de viaţă în unele cazuri.

SINDROAMELE PERICARDICE

Ghidurile actuale recomandă gruparea patologiei pericardului în funcţie de semnele şi simptomele caracteristice unei anume patologii şi clasificarea în sindroame pericardice[4]: pericardita, revărsatul pericardic, tamponada cardiacă şi pericardita constrictivă. Revărsatul pericardic şi tamponada cardiacă pot să apară fără pericardită şi sunt discutate separat.

PERICARDITA

Pericardita acută

Pericardita acută este un sindrom clinic produs de inflamaţia pericardului, cu sau fără revărsat pericardic, cu etiologie variată şi durată care de obicei nu depăşeşte 1-2 săptămâni[1,4]. Incidenţa acesteia nu este cunoscută cu exactitate, deoarece multe cazuri rămân nediagnosticate. La pacienţii spitalizaţi, incidenţa este de 0,1%, iar 5% dintre pacienţii cu durere toracică non-ischemică care se prezintă în urgenţă au pericardită acută[1,4]. În populaţia generală între 16-65 ani, frecvenţa pericarditei acute este de două ori mai mare la bărbaţi comparativ cu femeile[6].

Etiologie. Majoritatea cazurilor de pericardită acută (80-85%) la pacienţii imunocompetenţi în ţările dezvoltate sunt idiopatice sau au un substrat viral. În Europa şi Statele Unite ale Americii, principalele cauze specifice sunt autoimune (sindromul de injurie pericardică şi bolile de ţesut conjunctiv), neoplaziile şi tuberculoza. Pericardita bacteriană în afara tuberculozei este foarte rară (<1% dintre cazuri). Deşi frecvenţa pericarditei tuberculoase pare nemodificată în ultimii ani în ţările vestice, etiologia pericarditei acute în ţările în curs de dezvoltare este diferită, cu o prevalenţă mai mare a pericarditei tuberculoase (70% dintre cazuri în Africa sub-sahariană, frecvent în asociere cu infecţia HIV)[6]. Pericardita virală este mai frecvent raportată în ţările dezvoltate, în contextul folosirii testelor diagnostice specifice. Cel mai frecvent, cauza specifică a pericarditei acute rămâne nediagnosticată prin teste uzuale, aceasta fiind încadrată ca idiopatică în 80-90% din cazuri[1].

TABELUL I. **Etiologia pericarditei acute** (modificat după 1,4)

Infecţioasă
- *Virală* (cea mai frecventă cauză): enterovirusuri (coxsackie- şi echo-virusuri), herpesvirusuri (virusul Ebstein-Barr, citomegalovirus, HHV-6), adenovirusuri, parvovirus B19, virusul HIV etc.
- *Bacteriană:* Mycobacterium tuberculosis* (bacteria cel mai frecvent implicată), Coxiella burnetii, Borrelia burgdorferi; rar: specii de pneumococ, stafilococ, streptococ, meningococ, gonococ, Haemophilus influenzae, Chlamydia, Mycoplasma etc.
Non-infecţioasă
- *Inflamatorie:*
- Boli de ţesut conjunctiv: lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă, scleroză sistemică, dermatomiozită, sindrom Sjogren, boli mixte de ţesut conjunctiv
- Indusă de consumul unor medicamente: procainamidă, hidralazină, izoniazidă, ciclosporină etc.
- După cardiotomie/toracotomie sau injurie cardiacă
- *Neoplazică:* frecvent cancer pulmonar, mamar, limfoame, sarcom Kaposi
- *Indusă de radiaţii*
- *Tardivă după infactul miocardic acut (sindrom Dressler)*
- *Asociată hemodializei*

* de obicei conduce la pericardită cronică

Din punct de vedere *morfopatologie,* pericardita acută se caracterizează prin inflamaţie acută, depozite de fibrină, vascularizaţie crescută a pericardului, posibil revărsat pericardic, aderenţe. Amploarea acestor modificări depinde de etiologie.

Tabloul clinic în pericardita acută are în centru durerea toracică de tip pericardic, care apare în 85-90% dintre cazuri[4]. Aceasta are debut brusc, poate fi precedată de febră şi mialgii, este resimţită în zona precordială, poate iradia la nivel cervical sau în epigastru şi tipic iradiază la nivelul marginii muşchiului trapez. Este variabilă ca intensitate, are caracter as-

cuţit, de tip pleuritic, se accentuează în inspir profund, la tuse şi deglutiţie şi în clinostatism şi se ameliorează în poziţia şezut şi aplecat înainte. Durata este variabilă iar caracterul este de obicei diferit de cel al durerii din sindroamele coronariene acute, însă diagnosticul diferenţial poate fi complicat în prezenţa asocierii cu miocardita. Alte afecţiuni care trebuie luate în considerare sunt: pleurezia, pneumonia, tromboembolismul pulmonar, costocondrita, boala de reflux gastroesofagian, disecţia de aortă, pneumotoraxul, herpes zoster[1]. Pacienţii cu pericardită acută pot prezenta şi alte simptome: febră, dispnee, tuse, greaţă, durere şi distensie abdominală, sughiţ, disfonie, disfagie. În pericarditele din bolile sistemice sau neoplazii, simptomele de însoţire sunt ale bolii de bază.

Examenul obiectiv în pericardita acută este important atât pentru depistarea frecăturii pericardice, patognomonică pentru pericardită, cât şi a altor elemente: poziţia antalgică a pacientului, respiraţia superficială, tahicardia, febra, zgomotele cardiace diminuate la pacienţii cu revărsat pericardic în cantitate mare, hipotensiunea arterială şi pulsul paradoxal la pacienţii cu presiune intrapericardică crescută. Acestea sunt utile în stabilirea diagnosticului şi a prognosticului. Deşi specifică pericarditei, frecătura pericardică este întâlnită în mai puţin de 33% din cazuri, frecvenţa crescând însă la evaluarea repetată, în dinamică. Frecătura este produsă cel mai probabil prin frecarea celor două foiţe pericardice inflamate şi clasic se descriu trei componente: presistolică, sistolică, cel mai frecvent decelată şi protodiastolică, produsă de umplerea ventriculară rapidă[5]. Frecătura se aude cel mai bine pe marginea stângă a sternului, în spaţiile intercostale III-IV, în inspir, în poziţie aplecat înainte şi decubit lateral stâng, are timbru aspru, asemănat cu zgomotul paşilor pe zăpada îngheţată. Diagnosticul diferenţial se face cu frecătura pleurală şi emfizemul subcutanat. Frecătura are un caracter dinamic, apare şi dispare perioade scurte de timp, dar poate persista ore-zile. Acumularea de lichid în cantitate mare duce la dispariţia frecăturii, iar retragerea lichidului la reapariţia acesteia[6].

Electrocardiograma arată modificări tipice în 80% din cazuri. Acestea apar în contextul inflamaţiei miocardului subepicardic, prezenţei lichidului pericardic şi afectării mişcărilor cordului în sacul pericardic[2, 4]. Modificările sunt variabile, depind de fazele bolii, de cantitatea de lichid pericardic şi de terapia instituită. Clasic, se descriu 4 faze, surprinse la 60% dintre pacienţi7:

- stadiul 1 - primele ore-zile până la 2 săptămâni, se caracterizează prin semnele tipice: supradenivelarea concordantă a segmentului ST, cu concavitatea superior, care apare difuz, în majoritatea derivaţiilor, cu excepţia aVR şi V_1, cu posibile modificări reciproce ale segmentului ST în aVR şi V_1 şi subdenivelarea segmentului PR, cu posibilă supradenivelare PR în aVR
- stadiul 2 - normalizarea segmentului PR şi ST (poate dura zile-săptâmâni)
- stadiul 3 - inversarea difuză a undelor T (durată până la 2-3 săptămâni)
- stadiul 4 - normalizarea undelor T, care poate dura săptămâni - luni sau persistenţa indefinită a undelor T negative (mai frecventă în pericardita uremică, tuberculoasă, neoplazică).

Alte modificări ECG, mai puţin specifice, sunt: reducerea voltajului QRS în raport cu cantitatea de lichid pericardic, alternanţa electrică - ocazional în absenţa TC, tahicardia sinusală, fibrilaţia atrială sau flutter-ul atrial. Tulburările de conducere şi aritmiile ventriculare apar foarte rar şi pot atrage atenţia asupra unei miocardite asociate. Diagnosticul diferenţial se face cu modificările ECG din infarctul miocardic acut în care supradenivelarea ST apare, de obicei, în derivaţiile care privesc un teritoriu coronarian, se pot observa unde Q patologice, undele T se negativează înainte ca segmentul ST să revină la linia de bază, există mai frecvent subdenivelări reciproce ale segmentului ST, tulburări de ritm şi conducere şi, foarte rar, subdenivelare de segment PR. Stu-

diile arată însă că aproximativ 17% dintre pacienţii cu pericardită acută ajung la coronarografie de urgenţă, cu atât mai mult cei care prezintă durere toracică, supradenivelare de ST şi valori crescute ale troponinei serice[8]. Un alt diagnostic diferenţial este cu aspectul de repolarizare precoce, care apare mai frecvent la bărbaţii sub 40 ani, cu supradenivelare de ST predominant în Vl-V3 dar posibil şi în derivaţiile inferioare, cu unde T înalte, ascuţite şi ax QRS verticalizat.

Radiografia toraco-pulmonară este normală în cele mai multe cazuri, indicele cardiotoracic crescând la o cantitate de lichid peste 200-300 ml, cu mărirea simetrică a siluetei cordului, pedicul vascular îngust şi hiluri normale (aspect de cord „în carafă"), câmpuri pulmonare clare. În unele cazuri, se poate observa revărsat pleural, mai frecvent stâng, în pericardita idiopatică şi cea bacilară. Se pot detecta, de asemenea, semne ale bolii de bază: neoplazii, sarcoidoză, infecţii pulmonare.

Ecocardiografla transtoracică este recomandată tuturor pacienţilor cu suspiciune de revărsat pericardic. Lipsa revărsatului pericardic nu exclude diagnosticul de pericardită acută, la o mare parte dintre pacienţii cu pericardită acută idiopatică ecocardiografia fiind normală. Ecocardiografia permite estimarea cantităţii de lichid, oferă date despre natura acestuia şi identifică precoce semne de TC sau constricţie pericardică. În absenţa pericarditei, la 8-15% dintre subiecţii normali poate exista o cantitate redusă de lichid pericardic vizibilă ecocardiografic, o separare a celor două foiţe ale pericardului vizibilă doar în sistolă fiind considerată fiziologică9. Revărsatul pericardic nou apărut poate fi pus în evidenţă la 60% dintre pacienţii cu pericardită acută şi, de obicei, este în cantitate mică. Prezenţa lichidului este vizualizată cu ajutorul modului M şi 2D, ca spaţiu liber de ecouri între cele două foiţe pericardice. Când cantitatea de lichid pericardic depăşeşte 50 ml, spaţiul liber de ecouri se vizualizează atât în sistolă, cât şi în diastolă. În funcţie de dimensiunea spaţiului liber de ecouri măsurată în diastolă (din secţiune parasternală ax lung, ax scurt sau din secţiunile apicale), putem caracteriza revărsatul pericardic ca mic (<10 mm, 50-200 ml), moderat (10-20 mm, 200-500 ml) sau mare (>20 mm, >500 ml)10. Este întotdeauna de preferat să se precizeze în buletinul ecografic măsurătorile spaţiului liber de ecouri şi locul unde s-au efectuat aceste măsurători, ceea ce facilitează urmărirea în dinamică a pacientului. De menţionat faptul că mărimea revărsatului pericardic nu se corelează cu simptomatologia pacientului.

Revărsatul pericardic nu este întotdeauna distribuit uniform în jurul cordului. Iniţial, în pericarditele cu lichid în cantitate mică, revărsatul pericardic se vizualizează posterior de baza ventriculului stâng (VS); când cantitatea de lichid creşte, acesta se distribuie şi anterior, lateral şi posterior de atriul stâng (AS), separarea celor două foiţe devine circumferenţială şi apare aspectul de *„swinging heart"*, care este un semn de revărsat pericardic în cantitate mare şi posibil TC. Semnele caracteristice TC pot fi prezente la 3% dintre pacienţii cu pericardită acută10.

Întrucât revărsatul pericardic poate avea diverse etiologii, de obicei este dificil să evaluăm natura acestuia bazat doar pe ecogenitatea lichidului. Lichidul hiperecogen sugerează prezenţa fibrinei sau a cheagurilor de sânge. Exsudatele piogene şi fibrina intrapericardică pot conduce la formarea de travee cu efuzii pericardice loculate. Prezenţa maselor intrapericardice poate sugera etiologia neoplazică, iar prezenţa contrastului spontan poate fi sugestivă pentru hemopericard[10].

Revărsatul pericardic trebuie diferenţiat de revărsatul pleural stâng (Figura 1). Spre deosebire de lichidul pleural stâng, lichidul pericardic este situat întotdeauna anterior de aorta toracică descendentă şi poate fi vizualizat şi anterior de ventriculul drept. Diagnosticul diferenţial ecocardiografic al revărsatului pericardic se face cu grăsimea epicardică, hematomul şi chistul pericardic, tumorile pericardice, hernia

hiatală, pseudoanevrismul VS, infiltrarea metastatică a pericardului[4], [6].

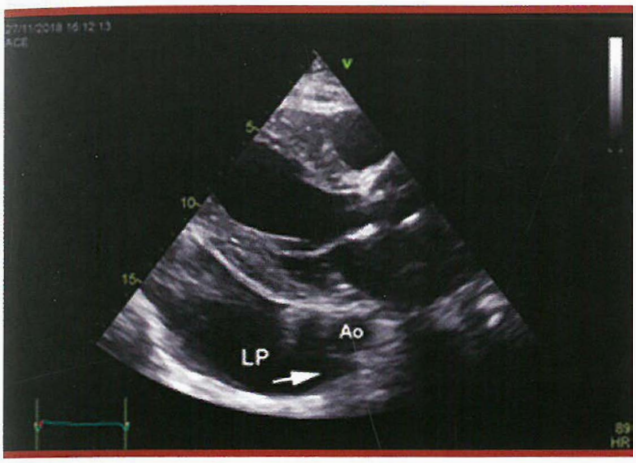


Figura 1. - Ecocardiografie transtoracică, secţiune parasternală ax lung, examinare 2D: spaţiul liber de ecouri, ce reprezintă lichidul pleural (LP), este posterior (săgeată) de aorta descendentă (Ao).

Alte tehnici imagistice utile pentru o caracterizare mai bună a lichidului pericardic şi a gradului de îngroşare a pericardului în pericardita acută sunt tomografia computerizată (CT) şi rezonanţa magnetică (RM). Utilizarea CT poate discrimina între lichidul de tip transudat (sub 10 unităţi ,Hounsfield), exudat din pericardita purulentă (20-60 unităţi Hounsfield) sau poate identifica prezenţa hemopericardului (peste 60 unităţi Hounsfield)10. Rezonanţa magnetică poate identifica diferite stadii ale inflamaţiei pericardice (edem, neovascularizaţie, prezenţa ţesutului de granulaţie). Tehnica cu contrast tardiv la administrarea de gadolinium are o sensibilitate crescută în detectarea inflamaţiei acute (94-100%)11. Astfel, RM poate discrimina între inflamaţia acută şi pericardita fibrotică cronică, în care aspectul este de pericard îngroşat, fără contrast tardiv [10]. Date din studii recente arată că o proporţie mare de pacienţi cu durere toracică fără criterii de diagnostic de pericardită acută acceptate în prezent au pericardită la evaluarea prin RM cardiacă [12]. Abilitatea RM de a detecta cantităţi mici de lichid pericardic este superioară ecocardiografiei, în contextul în care 66% dintre pacienţii cu revărsat pericardic în cantitate mică la RM nu au lichid vizibil ecocardiografic [12]. Există date care sugerează că utilizând criterii RM de diagnostic, pericardita acută este prezentă la 20% dintre pacienţii cu durere toracică de cauză non-ischemică [13]. Utilitatea acestor metode suplimentare este discutabilă în pericardita acută, în contextul valorii predictive pozitive ridicate a ecocardiografiei. Rolul lor este recunoscut la pacienţii cu neoplazii pentru aprecierea extensiei patologiei de bază sau la cei cu incertitudini de diagnostic la ecocardiografie.

Probele de laborator nu stabilesc diagnosticul de pericardită acută, dar pot orienta spre o anumită etiologie. Sunt indicate hemoleucograma completă, probele de funcţie renală şi hepatică, probele de inflamaţie: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C reactivă, dar şi enzimele de citoliză miocardică şi troponina serică. În pericardita acută apare frecvent leucocitoză cu limfocitoză uşoară, creşterea VSH şi a proteinei C reactive[1], [4]. Valorile mult crescute ale VSH, prezenţa anemiei şi leucocitoza importantă pot indica prezenţa unei boli autoimune sau a tuberculozei [1]. Creşterea CK-MB şi troponinei I se întâlnesc la aproximativ 15% dintre pacienţii cu pericardită acută, fără alte semne sau simptome de miocardită4. Diagnosticul diferenţial în aceste cazuri se face între o miocardită silenţioasă asociată pericarditei şi un infarct miocardic cu reacţie pericardică sau pericardită postinfarct miocardic. Creşterea uşoară a troponinei I fără creştere a CK-MB poate să apară datorită inflamaţiei epicardului adiacent[1]• Creşterea enzimelor miocardice nu atinge valorile din infarctul miocardic şi nu are dinamica specifică acestuia, ceea ce reprezintă un criteriu de diferenţiere a celor două patologii. Testarea serologică pentru diferite virusuri specifice posibil implicate în etiopatogenia pericarditei acute este costisitoare, consumatoare de timp şi nu

este necesară, întrucât nu influenţează decizia de tratament şi nu oferă informaţii prognostice [14].

Pericardiocenteza în *scop diagnostic şi terapeutic* în pericardita acută este rar indicată în absenţa TC. Suspiciunea de pericardită bacteriană (febră, frisoane, leucocitoză, condiţii predispozante) sau neoplazică sunt indicaţii de clasă I de pericardiocenteză în pericardita acută[4]. Prezenţa unui revărsat pericardic în cantitate mare sau moderată simptomatic, fără răspuns la terapia medicală reprezintă, de asemenea, indicaţie de pericardiocenteză (clasa I, nivel de evidenţă C)[4]. Aspectul lichidului pericardic poate fi serocitrin, sangvinolent (tumori, tratament anticoagulant, tuberculoză, postpericardectomie), purulent (piopericard), chilos (chilopericard) putând orienta către etiologie.

Analiza biochimică a lichidului pericardic poate contribui la diagnosticul etiologic prin clasificarea în exudat sau transudat. Un lichid pericardic cu densitate mare (>1O15), proteine în cantitate mare (>3 g/dl; raport lichid/ser >0,5), concentraţie crescută a LDH (>200 mg/dl, raport ser/lichid >0,6) şi concentraţie scăzută a glucozei pledează pentru exsudatl, [4]. *Citologia lichidului* oferă date importante pentru etiologie putând diagnostica prezenţa unei neoplazii. Există posibilitatea determinării *markerilor tumorali în lichidul pericardic* obţinut (antigen carcinoembrionar, alfa-fetoproteina, antigenele carbohidrate, CYFRA 21-1). *Culturile pe medii aerobe şi anaerobe şi reacţia de amplificare genică* (PCR) trebuie efectuate în cazul suspiciunii de pericardită cu virusuri cardiotrope sau pericardită tuberculoasă. În cazul unei suspiciuni de tuberculoză, detectarea adenozindeaminazei (>40 u/1), interferonului gama şi Iizozimului pericardic au un rol important în stabilirea diagnosticului etiologic.

Dacă etiologia pericarditei nu este clară şi durata bolii se extinde peste 3 săptămâni, pericardiocenteza se va însoţi de *biopsie pericardică* sau se va efectua *pericardioscopie* cu *biopsie epicardică/pericardică* pentru inspectarea suprafeţei pericardice, selectarea locului de biopsie şi prelevare de probe. Introducerea pericardioscopiei şi tehnicile contemporane de histopatologie, virologie şi biologie moleculară au crescut valoarea diagnostică a biopsiei epicardice/pericardice[4].

Criterii de diagnostic în pericardita acută

Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin prezenţa a cel puţin 2 dintre cele 4 criterii de diagnostic: prezenţa durerii de tip pericardic, a frecăturii pericardice, a modificărilor ECG tipice (supradenivelare ST difuză şi/sau subdenivelare PR), demonstrarea existenţei unui revărsat pericardic (nou apărut sau agravat). Există elemente adiţionale care susţin diagnosticul: creşterea markerilor de inflamaţie (proteina C reactivă, VSH, leucocitoza) sau detectarea inflamaţiei pericardului prin CT sau RM. Diagnosticul etiologic este necesar doar în cazurile cu risc crescut sau moderat şi nu este obligatorie identificarea etiologiei la toţi pacienţii, mai ales în ţările cu prevalenţă mică a tuberculozei, în contextul evoluţiei benigne a celor mai multe cazuri de pericardită acută.

Tratamentul pericarditei acute are ca scop ameliorarea simptomatică şi terapia specifică, dacă diagnosticul etiologic a fost stabilit. Este important ca în momentul stabilirii diagnosticului să excludem o infecţie bacteriană subiacentă, o boală sistemică şi prezenţa unei neoplazii, pentru a ghida managementul ulterior[15]. În acest sens, trebuie avut în vedere contextul clinic şi epidemiologic al fiecărui pacient în parte. Studiile clinice au arătat că există predictori ai existenţei unei cauze specifice (non-idiopatică, non-virală) şi ai unui risc crescut de complicaţii la urmărirea pe termen lung (recurenţă, tamponadă, constricţie) - factori majori de risc. Revizuirea datelor din literatură şi consensul experţilor propun de asemenea câţiva factori de risc minori, care pot contribui la un prognostic negativ pe termen lung. Toţi aceşti factori de risc sunt enumeraţi în Tabelul 2. Trecerea lor în revistă este necesară în faţa oricărui pacient cu pericardită acută, înainte de a decide pentru tratament în spital sau în ambulatoriu. Pacienţii cu context clinic care

sugerează o etiologie specifică şi cei care au cel puţin un factor de risc trebuie spitalizaţi pentru tratament şi urmărire[4].

TABELUL 2. **Factori de prognostic negativ la pacienţii cu pericardită acută** [după (4)]

Factori majori	Factori minori
- Febra >38° C - Evoluţia subacută - Prezenţa unui revărsat pericardic în cantitate mare - Prezenţa tamponadei cardiace - Lipsa de răspuns la terapia cu anti inflamatoare nesteroidiene după 7 zile de tratament	- Miopericardita - Imunodepresia - Etiologia traumatică - Tratamentul cu anticoagulante orale

favorabil, iar tratamentul poate fi instituit în ambulatoriu, cu urmărire clinică la o săptămână de la prima prezentare[4]. Baza tratamentului este constituită de aspirină şi antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Dacă pacienţii răspund la tratament, vor fi trataţi şi monitorizaţi în continuare în ambulatoriu. În lipsa unui răspuns, pacienţii necesită spitalizare pentru diagnostic etiologic şi tratament[4]. Managementul pacienţilor cu pericardită acută în funcţie de risc este ilustrat în Figura 2.

Tratamentul nefarmacologic. La pacienţii cu pericardită acută, ghidurile recomandă limitarea activităţii fizice până la remiterea sirop

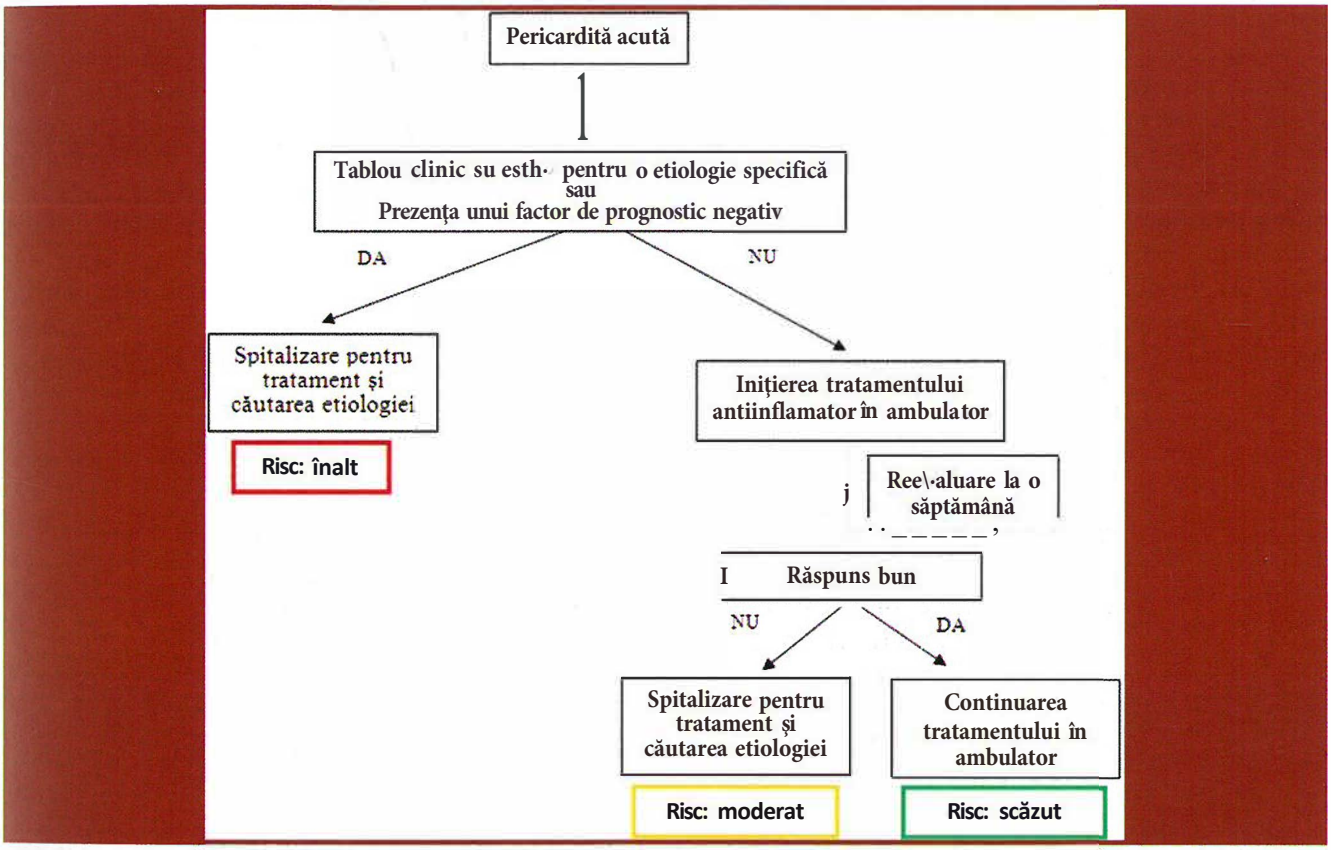


Figura 2. - Managementul pacienţilor cu pericardită acută în funcţie de risc [modificat (după 4)].

Majoritatea pacienţilor cu pericardită acută au ca substrat o infecţie virală şi nu au o etiologie specifică. Prognosticul acestora este

tomatologiei şi normalizarea proteinei C reactive[4]. În cazul sportivilor de performanţă, se recomandă reluarea activităţii sportive după cel

puţin 3 luni de la debutul episodului acut, în condiţiile remiterii simptomatologiei şi normalizării valorilor proteinei C reactive, a traseului ECG şi ecocardiografiei (indicaţie de clasa IIa, nivel de evidenţă C)[4].

Tratamentul farmacologic de primă linie în pericardita acută are la bază folosirea aspirinei şi AINS, cu protecţie gastrică (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă A), scopul tratamentului fiind ameliorarea simptomatologiei şi rezoluţia inflamaţiei[4]. Proteina C reactivă se foloseşte pentru a urmări evoluţia. Alegerea terapiei se bazează pe antecedentele pacientului (contraindicaţii, efecte adverse), pe comorbidităţi (de exemplu, pacienţii aflaţi sub terapie antiagregantă plachetară pot primi aspirină) şi pe experienţa medicului. Iniţial, până la rezoluţia simptomelor şi normalizarea proteinei C, dozele de atac se administrează la 8 h, apoi se scad progresiv[4]. Pentru un control mai bun al simptomelor sau dacă nu este indicată administrarea orală, AINS se pot administra i.v. [15] Colchicina este inclusă în prima linie de tratament al pericarditei acute, pentru îmbunătăţirea răspunsului terapeutic şi prevenirea recurenţelor (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă A)[4]. Eficacitatea terapiei cu colchicină a fost demonstrată doar pentru administrarea în asociere cu aspirină/AINS. În studiul COPE (Colchicine in Acute Pericarditis), adăugarea colchicinei la terapia clasică a fost eficientă, atât în controlul simptomelor, cât şi în prevenirea recurenţelor[16]. Sunt recomandate doze mici de colchicină (0,5 mg de 2 ori pe zi sau 0,5 mg/zi la pacienţii care nu tolerează doze mai mari şi la cei cu greutate <70 kg) în asociere cu aspirină/AINS timp de 3 luni. Nu este obligatorie scăderea progresivă a dozelor, însă aceasta se poate lua în considerare pentru a scădea riscul de recurenţă[4]. Efectele adverse ale colchicinei sunt, în principal, gastrointestinale, de obicei uşoare, şi se rezolvă după scăderea dozelor. Cu toate acestea, în studiul COPE, aproximativ 8% dintre pacienţi au întrerupt tratamentul cu colchicină din cauza sindromului diareic secundar administrării acesteia [16]. Un alt element important este legat de metabolizarea colchicinei, care are loc la nivel hepatic pe calea citocromului P450 (CYP) 3A4, astfel încât există interacţiuni cu alte medicamente de tipul statinelor, macrolidelor şi cefalosporinelor, care cresc nivelele serice ale colchicinei şi îi cresc toxicitatea [15]. Alte precauţii sunt legate de riscul de supresie medulară, hepatotoxicitate şi miotoxicitate, în special în combinaţie cu statinele. Tratamentul cu colchicină trebuie evitat la pacienţii cu insuficienţă renală şi în timpul sarcinii.

Corticoterapia este folosită în pericardita acută ca terapie de linia a doua, recomandată doar în cazurile care nu răspund la terapia cu aspirină/AINS şi colchicină (indicaţie de clasa IIa, nivel de evidenţă C)[4]. Chiar dacă ameliorarea simptomatologiei este spectaculoasă sub corticoterapie, există un risc crescut de recurenţă a pericarditei după oprirea tratamentului, de favorizare a dependenţei şi reacţii adverse importante. Tratamentul cu corticoizi trebuie evitat dacă nu se poate exclude o cauză infecţioasă (bacteriană sau tuberculoasă, dar şi virală - corticoterapia favorizând replicarea virală şi cronicizarea bolii) şi este recomandat pacienţilor cu etiologii specifice (boli autoimune, sindroame post-pericardiotomie, sarcină) sau contraindicaţii la AINS (alergii, ulcer peptic sau hemoragie digestivă recentă, tratament anticoagulant concomitent cu risc mare de sângerare)[4]. Recomandarea actuală este de utilizare a unei doze mici (0,2-0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalent)[4]. Scăderea dozelor se face progresiv, după obţinerea remisiei stabile (rezoluţia simptomatologiei şi normalizarea proteinei C reactive) [1•] Dacă în timpul acestei perioade apar recurenţe, se va evita creşterea dozei/reiniţierea corticoterapiei şi se va (re)începe administrarea/creşterea dozelor de AINS sau aspirină. În timpul scăderii dozelor de corticoizi, se recomandă administrarea de colchicină (iniţierea cu 0,5 mg/zi)17. Tabelul 3 prezintă principalele clase de terapie folosite în tratamentul pericarditei acute şi al pericarditei recurente şi modul lor de administrare.

TABELUL 3 - **Tratamentul pericarditei acute şi recurente - preparate, doze şi mod de administrare** [modificat (după 4)]

Medicament	Doza iniţială	Durata tratamentului	Scăderea dozelor
Terapia de primă linie			
Aspirină	- 750-1000 mg la 8 ore - până la 4 g/zi în pericardita recurentă	Pericardita acută: 1-2 săptămâni* Pericardita recurentă: 2-4 săptămâni - luni	- 250-500 mg la 1-2 săptămâni
Ibuprofen	- 600 mg la 8 ore - până la 2,4 g/zi în pericardita recurentă		- 200-400 mg la 1-2 săptămâni
Indometacin	- 25-50 mg la 8 ore		- 25 mg la 1-2 săptămâni
Naproxen	- 500-1000 mg/zi, la 12 ore (maxim 1500 mg/zi)		- 125-250 mg la 1-2 săptămâni
Colchicină	- 0,5 mg x 2/zi *sau* 0,5 mg/zi la pacienţi <70 kg sau care nu tolerează doze mari	Pericardita acută: 3 luni Pericardita recurentă: minim 6 luni (12-24 luni în cazul recurenţelor multiple)	Nu este obligatorie Se poate face cu 0,5 mg/zi sau 0,5 mg la 2 zile la pacienţi <70 kg în ultimele săptămâni
Terapia de a doua linie			
Prednison	0,2-0,5 mg/kg/zi (sau doze echivalente din alte preparate de acelaşi tip)	- până la rezoluţia simptomelor şi normalizarea proteinei C reactive	- doze >50 mg/zi - 10 mg/zi la fiecare 1-2 săptămâni - doze 25-50 mg/zi - 5-10 mg/zi la fiecare 1-2 săptămâni - doze între 15-25 mg/zi - 2,5 mg/zi la fiecare 2-4 săptămâni - <15 mg/zi - cu 1,25-2,5 mg/zi la fiecare 2-6 săptămâni
Azatioprină	- 1 mg/kg/zi care se creşte treptat la 2-3 mg/kg/zi	-	-
Imunoglobuline i.v.	- 400-500 mg/kg/zi 5 zile sau 1 g/kg/zi 2 zile, eventual repetată la 4 săptămâni	-	-
Anakinra	- 1-2 mg/kg/zi până la 100 mg/zi doză unică subcutanat	-	-

*, dozarea proteinei C reactive ghidează durata tratamentului - dozele pot fi scăzute doar dacă pacientul este asimptomatic şi proteina C reactivă este normală
**, doar în pericardita recurentă idiopatică, la care s-a exclus o cauză infecţioasă, corticodependentă, care nu răspunde la colchicină, după consult cu reumatolog/imunolog şi după informarea pacientului privind riscurile şi precauţiile terapiei imunosupresoare/imunomodulatoare

Prognostic. Majoritatea pacienţilor cu pericardită acută au un prognostic bun pe termen lung. Tamponada cardiacă şi PC apar mai frecvent în cazul unor etiologii specifice, iar PC apare la <1 % dintre pacienţii cu pericardită idiopatică. Riscul de a dezvolta constricţie este scăzut (<1 %) pentru pericardita idiopatică şi virală, intermediar (2-5%) pentru pericarditele

mediate imun şi neoplazii şt crescut (20-30%) pentru pericardita din tuberculoză şi pericarditele purulente[4].

Pericardita recurentă

Pericardita recurentă este cea mai frecventă complicaţie a pericarditei acute şi este diagnosticată la pacienţii la care există un prim episod documentat de pericardită acută, un interval liber de simptome (cel puţin 4-6 săptămâni) şi evidenţă de recurenţă a pericarditei[4]. Diagnosticul se stabileşte pe aceleaşi criterii folosite pentru pericardita acută. Evaluarea proteinei C reactive, imagistica prin RM sau CT pot oferi informaţii utile în stabilirea diagnosticului prin demonstrarea prezenţei inflamaţiei pericardului. Termenul de *pericardită incesantă* a fost propus pentru cazurile în care simptomele nu se remit după episodul acut, persistă peste 4-6 săptămâni până la 3 luni[4]. Aproximativ 15-30% dintre pacienţii cu pericardită idiopatică care nu primesc tratament cu colchicină dezvoltă pericardită recurentă sau incesantă, în timp ce colchicina scade la jumătate rata de recurenţă18. Rata de recurenţă este mai mare la pacienţii trataţi cu corticosteroizi comparativ cu cei care nu au primit acest tip de tratament[15]. O cauză frecventă de recurenţă este reprezentată de tratamentul inadecvat administrat la primul episod de pericardită, mecanismele implicate fiind probabil legate de doza şi/sau durata insuficientă a tratamentului cu AINS sau corticosteroizi în pericardita autoimună sau idiopatică, corticoterapia precoce care determină replicare virală crescută la nivelul ţesutului pericardic, reinfecţia, exacerbarea bolii de ţesut conjunctiv sau mecanisme imune la persoanele imunocompromise[4], 19.

Tratamentul pericarditei recurente se adresează, în primul rând, etiologi i, atunci când aceasta poate fi identificată. In afara tratamentului etiologic, *terapia de primă linie* include aspirina/AINS în asociere cu colchicina (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă A)[4]. Indicaţia se bazează pe date care au demonstrat beneficiul terapiei combinate în tratamentul pericarditei recurente (după 72 h, simptomatologia a persistat la 10% dintre pacienţii trataţi cu colchicină şi AJNS, comparativ cu 31 % dintre cei trataţi doar cu AINS, iar recurenţa la 24% dintre pacienţi faţă de 51 % după 18 luni de urmărire)18. S-a demonstrat că pre-tratamentul cu corticosteroizi scade eficienţa colchicinei în prevenirea recurenţelor[20]. Reducerea ratei de recurenţă prin adăugarea colchicinei la terapia cu AINS a fost demonstrată şi la pacienţii cu recurenţe multiple ale pericarditei[21]. În funcţie de răspunsul clinic, poate fi luată în considerare administrarea colchicinei mai mult de 6 luni (indicaţie de clasa IIa, nivel de evidenţă C)[4]. În lipsa unui răspuns favorabil la dubla terapie (AINS şi colchicină), se poate administra triplă terapie prin asocierea corticoterapiei în doze rnici-moderate.

Corticoterapia este considerată *terapie de linia a doua* şi se administrează cu aceleaşi precauţii pe care le-am enumerat anterior[4]. Este de asemenea indicată dacă există intoleranţă la AINS sau acestea nu sunt eficiente la dozele recomandate. După obţinerea răspunsului terapeutic (dispariţia simptomelor, normalizarea proteinei C reactive), dozele se scad treptat, pe rând, pentru fiecare dintre medicamentele administrate. Chiar dacă se recomandă ca terapia cu colchicină să fie întreruptă ultima, recurenţele pot să apară după întreruperea oricăreia dintre cele trei clase terapeutice[4].

Terapia de linia a treia în pericarditele recurente idiopatice este reprezentată de imunomodulatoare şi imunosupresoare: azatioprină, imunoglobuline şi anakinra (indicaţie de clasa IIb, nivel de evidenţă C)[4]. Acestea pot fi luate în considerare la pacienţii la care s-a exclus o cauză infecţioasă, care necesită tratament pe termen lung cu doze mari de corticosteroizi - prednison 15-25 mg/zi şi nu răspund la tratamentul antiinflamator (incusiv colchicină)4. Indicaţiile sunt limitate, deoarece nu există dovezi privind eficacitatea, iar toxicitatea acestor preparate este crescută. Anakinra şi imu-

noglobulinele i.v. sunt recomandate în faza acută, iar azatioprina este indicată pentru controlul bolii pe termen lung, înlocuind corticoterapia.

A patra linie de tratament În pericardita recurentă este reprezentată de pericardectomie, în cazul în care există recurenţe frecvente şi intens simptomatice, care nu răspund la terapia farmacologică.

Complicaţiile pericarditei recurente sunt rare, rata acestora fiind asociată mai degrabă cu etiologia pericarditei decât cu numărul de recurenţe[4]. Tamponada cardiacă apare, de obicei, la debutul bolii şi este rară, iar constricţia pericardică are un risc mai mic decât în cazul pericarditei acute (<1%), indiferent de numărul episoadelor recurente[4]. La pacienţii cu recurenţe numeroase, însă, calitatea vieţii poate fi sever afectată, atât de simptomele asociate episoadelor de recurenţă, cât şi în contextul efectelor adverse ale tratamentului aplicat.

Pericardita cronică

Pericardita cronică este definită ca sindrom inflamator pericardic în care simptomatologia persistă peste 3 luni4. De obicei, se caracterizează prin prezenţa revărsatului pericardic cu sau fără impact hemodinamic iar, în unele cazuri, prin semne de constricţie asociate revărsatului pericardic (pericardită efuziv-constrictivă) sau fiziologie de constricţie fără revărsat pericardic (pericardită cronică constrictivă). În pericardita lichidiană, principalele simptome sunt dispneea de efort cu evoluţie către ortopnee şi durerea toracică. În plus, pacienţii pot prezenta simptomele afecţiunii de bază. Examenul obiectiv poate fi complet normal în absenţa fiziologiei de TC sau constricţie.

Diagnosticul paraclinic se bazează pe ecocardiografia transtoracică, ce pune în evidenţă prezenţa lichidului, apreciază cantitatea lui şi consecinţele hemodinamice. Examinările CT şi RM oferă informaţii privind grosimea pericardului şi cantitatea lichidului pericardic, pot decela colecţii localizate, mase pericardice şi modificări ale structurilor intratoracice vecine 10. Evaluarea RM este utilă pentru pacienţii cu evoluţie prelungită a pericarditei prin punerea în evidenţă a inflamaţiei pericardului pentru ghidarea terapiei. În studii care au utilizat evaluare histologică, prezenţa prizei tardive a contrastului la nivelul pericardului s-a asociat cu permeabilitate vasculară crescută, neovascularizaţie şi proliferare a fibroblaştilor la nivel pericardic[22]. Nivelul crescut al proteinei C reactive serice este, de asemenea, util pentru identificarea inflamaţiei active şi ghidarea terapiei.

Tratamentul depinde de prezenţa şi cantitatea revărsatului pericardic, precum şi de etiologia acestuia. Tratamentul afecţiunii de bază este necesar pentru controlul pericarditei cronice ori de câte ori se reuşeşte identificarea etiologiei (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C)[4]. Dacă sunt prezente semne de inflamaţie activă, managementul clinic este similar cu cel al pericarditei acute[4]. Astfel, în prezenţa inflamaţiei, se recomandă tratament cu aspirină/ AINS şi colchicină şi/sau corticoterapie în doză mică (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C)[4]. Pericardita lichidiană cronică în cantitate mare fără TC sau semne inflamatorii este frecvent idiopatică[4]. Dacă nu sunt prezente semne de inflamaţie sau nu există răspuns la tratamentul antiinflamator, se recomandă drenajul lichidului prin pericardiocenteză sau chirurgical (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C)[4]. Indicaţiile pericardiocentezei vor fi discutate în subcapitolul dedicat revărsatului pericardic.

Administrarea intrapericardică de corticosteroizi sub formă de cristaloide non-absorbabile poate fi eficientă în pericardita cronică. În caz de recurenţe, pot fi indicate pericardotomia cu balon sau realizarea unei ferestre pleuropericardice. Pentru revărsatele persistente, în pofida terapiei intrapericardice/pericardotomiei cu balon, se poate efectua pericardectomie.

Monitorizarea pacienţilor cu pericardită lichidiană cronică se face în funcţie de simptomatologie şi cantitatea de lichid. Revărsatele mici nu necesită monitorizare, fiind în general asimptomatice. Revărsatele moderate şi mari pot progresa către TC şi necesită monitorizare ecocardiografică periodică, la 6 luni (revărsate moderate) sau la 3 luni (revărsate mari)[4].

Miopericardita

Conform ghidurilor actuale[4], termenul de *miopericardită* defineşte afectarea predominantă a pericardului, însoţită de minimă afectare miocardică, fără impact asupra funcţiei ventriculare regionale sau globale, în timp ce *perimiocardita* presupune afectarea predominantă a miocardului cu disfuncţie ventriculară şi reacţie pericardică[4]. Pentru diagnosticul afectării miocardice este necesară creşterea enzimelor de necroză miocardică. Folosirea pe scară largă a testelor înalt sensibile de detectare a troponinelor serice a condus la o creştere a numărului de pacienţi diagnosticaţi cu miopericardită 14. Miopericardita are ca substrat acţiunea directă a agenţilor infecţioşi (virali sau bacterieni) sau mecanisme mediate imun, de multe ori în cadrul unor boli de ţesut conjunctiv. Confirmarea histologică a afectării miocardului prin biopsie nu este necesară în aceste cazuri, dar coronarografia poate fi recomandată pentru excluderea unui sindrom coronarian acut, dacă există un context clinic sugestiv. Evaluarea RM este, de asemenea, utilă pentru a diferenţia între o afectare inflamatorie a miocardului şi una ischemică/necrotică[4].

Tratamentul este similar cu cel recomandat în pericardită şi cuprinde AINS pentu ameliorarea inflamaţiei şi a simptomelor: aspirină (1,5-3 g/zi), ibuprofen 1,2-2,4 g/zi sau indometacin 75-150 mg/zi4. Utilizarea dozelor mari de AINS este controversată la pacienţii cu miopericardită. În studii pe modele animale s-au raportat efecte deletorii: necroza celulară, creşterea viremiei şi un risc crescut de mortalitate asociat utilizării AINS în miopericardită comparativ cu pericardita izolată. Primul studiu caz-control care a evaluat efectele AINS adăugate la pacienţii cu miocardită peste terapia standard a insuficienţei cardiace, a arătat, însă, siguranţa administrării acestora la pacienţii cu miopericardită şi fracţie de ejecţie VS păstrată[23]. Corticoterapia este recomandată doar în cazurile în care există contraindicaţii, intoleranţă sau ineficacitate a AINS[4]. Datele privind eficacitatea colchicinei în tratamentul miopericarditei sunt insuficiente şi nu există recomandări specifice[4].

Prognosticul este, în general, bun, similar cu cel al pericarditei acute. Studiile efectuate nu raportează risc de deces sau insuficienţă cardiacă la urmărirea pe termen lung[24]. Se recomandă spitalizare în toate cazurile de miopericardită acută şi restrângerea activităţii fizice cel puţin 6 luni de la debut, atât la sportivii de performanţă, cât şi în populaţia generală, deoarece se descriu cazuri de moarte subită la reluarea activităţii fizice intense[4].

REVĂRSATUL PERICARDIC

Acumularea patologică de lichid în pericard se poate produce nu numai prin inflamaţie - ca în cazul pericarditelor, ci şi prin alte mecanisme - de exemplu, creşterea presiunii venoase cu reducerea reabsorbţiei lichidului pericardic, în insuficienţa cardiacă şi în hipertensiunea pulmonară. Acesta este motivul pentru care revărsatul pericardic constituie un sindrom pericardic aparte, diferit de pericardită, tratat separat în ghidurile actuale. Clasificarea revărsatului pericardic se poate face în funcţie de mai multe caracteristici, prezentate în Tabelul 4.

Etiologia. În faţa unui pacient cu revărsat pericardic, găsirea unei etiologii care să explice prezenţa acestuia este principala provocare a clinicianului. În unele cazuri, etiologia este strâns legată de o patologie preexistentă sau de o manevră medicală, de obicei invazivă (Tabelul 5). Totuşi, chiar şi în aceste cazuri trebuie luate în considerare şi etiologii posibile nelegate de patologia de bază. Revărsatul

TABELUL 4. **Tipuri de revărsat pericardic** [conform (4)]

	Tip de revărsat pericardic
Debut	Acut Subacut Cronic (>3 luni)
Localizare	Circumferenţial Localizat
Mărime	Mic (<10 mm) Mediu (10-20 mm) Mare (>20 mm)
Impact hemodinamic	Fără impact hemodinamic Tamponadă cardiacă Pericardită efuziv-constrictivă
Compoziţie	Exsudat Transudat

TABELUL 5. **Principalele cauze de revărsat pericardic** [modificat după (25)]

În prezenţa unor condiţii clinice cunoscute
Infarct miocardic acut
Chirurgie cardiacă
Traumatism
Neoplazie în stadiu avansat, cunoscută
Iradierea toracelui
Boală renală cronică stadii avansate
Proceduri cardiace invazive
Hipotiroidism
Boli autoimune
În lipsa unor condiţii clinice cunoscute
Pericardită acută (infecţioasă, autoimună)
Neoplazie nediagnosticată anterior
Idiopatică

pericardic care apare la pacienţii cu neoplazii poate fi legat direct de invazia tumorală a pericardului (până la 58% dintre cazuri), dar poate fi idiopatică, bacteriană, legată de iradierea toracelui sau în contextul tulburărilor de coagulare (hemopericard)25. Principalele cauze specifice în ţările dezvoltate sunt neoplaziile (I 0-25%), infecţiile (15-30%), cauzele iatrogene (15-20%) şi bolile de ţesut conjunctiv (5-15%), o proporţie mare (până la 50%) fiind însă idiopatice[4]. În ţările în care tuberculoza este endemică, până la 60% dintre revărsatele pericardice sunt consecinţa acestei boli4.

Tabloul clinic variază în funcţie de viteza cu care se acumulează lichidul în pericard şi de etiologie. O acumulare rapidă, chiar şi a unei cantităţi mici de lichid, poate duce la TC, mai ales în caz de perforări iatrogene ale structurilor cardiace sau traumatisme penetrante care se soldează cu acumulare de sânge şi creştere rapidă a presiunii intrapericardice. O acumulare lentă de lichid permite formarea unor revărsate mari, iniţial asimptomatice, care produc simptome doar la creşterea presiunilor intrapericardice. Simptomele clasice includ dispneea la efort, care progresează rapid către ortopnee, durerea toracică şi senzaţia de presiune toracică. Uneori, tabloul clinic conduce direct la căutarea unui revărsat pericardic, cum se întâmplă la pacienţii cu durere tipică pericarditei sau la pacienţii cu boală renală cronică sau iradiere toracică (patologii care se asociază în evoluţie cu implicarea pericardului) în prezenţa unei simptomatologii sugestive. În alte cazuri, o radiografie pulmonară care arată un indice cardiotoracic crescut, fără semne de stază pulmonară la un pacient cu dispnee şi disconfort toracic, conduce la demersul diagnostic. Compresia locală în revărsatele de mari dimensiuni poate produce greaţă, disfagie, disfonie şi sughiţ. Alte simptome nespecifice sunt: tusea seacă, fatigabilitatea, palpitaţiile, febra (în pericardita infecţioasă sau autoimună). Examenul fizic poate fi normal sau poate arăta prezenţa semnelor de pericardită sau TC.

Investigaţiile paraclinice sunt folosite în modul expus la secţiunea dedicată pericarditei. Prezenţa unui spaţiu de clivaj pericardic de mici dimensiuni (<1O mm) vizibil ecocardiografic este relativ frecventă, mai ales la pacientele vârstnice. Acest spaţiu de clivaj pericardic poate corespunde uneori prezenţei grăsimii pericardice, de care trebuie diferenţiat un eventual revărsat. Tomografia computerizată este utilă pentru diferenţierea celor două entităţi. Evaluările imagistice suplimentare (CT sau RM) trebuie luate în considerare în caz de sus-

plcmne de revărsat pericardic loculat, îngroşare pericardică sau mase intrapericardice, precum şi la pacienţii la care este importantă evaluarea altor structuri toracice pentru diagnosticul etiologic[4]. Un avantaj al acestor tehnici este posibilitatea identificării revărsatelor hemoragice şi a cheagurilor din pericard[2 5].

Evaluarea markerilor serici de inflamaţie este obligatorie pentru stabilirea managementului ulterior. Tamponada cardiacă fără semne de inflamaţie este asociată cu o probabilitate mare de etiologie neoplazică (risc relativ 2,9) în timp ce un revărsat pericardic mare fără semne de TC/inflamaţie este asociată de obicei cu o pericardită cronică idiopatică (risc relativ 20)[2 5].

Tratamentul. Algoritmul de triaj şi management al pacienţilor cu revărsat pericardic este ilustrat în Figura 3. Spitalizarea este recomandată în aceleaşi situaţii discutate la pericardita acută - în prezenţa a cel puţin unui factor de risc (Tabelul 2). Tratamentul etiologic este posibil în aproape 60% dintre cazuri, în care revărsatul pericardic este asociat unei

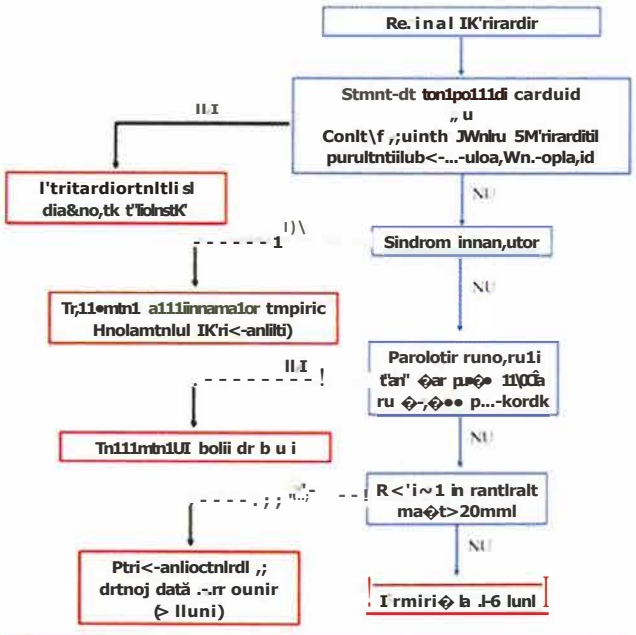


Figura 3. - Algoritm de management al pacienţilor cu revărsat pericardic [modificat după (4)].

patologii cunoscute[4]. În prezenţa inflamaţiei, atitudinea terapeutică trebuie să fie similară cu cea din pericardită (AINS şi/sau colchicină şi/sau corticoterapie în doză mică)4. La pacienţii cu revărsat cronic, fără etiologie clară, nu există date privind eficienţa administrării AINS/ colchicinei/corticosteroizilor în doză mică.

Pericardiocenteza în scop terapeutic trebuie efectuată în caz de revărsat pericardic fără compromitere hemodinamică, pentru revărsatele medii-mari simptomatice care nu răspund la tratament medical, precum şi în cazul revărsatelor mari cronice - riscul de progresie către TC fiind de 30-35%[4,2 5]. Pericardiocenteza este obligatorie în TC sau dacă există suspiciune de pericardită purulentă bacteriană (inclusiv tuberculoasă) sau neoplazică[4]. Există o varietate de proceduri prin care se poate realiza extragerea lichidului pericardic, de la simpla pericardiocenteză cu aspirare pe ac până la drenajul chirurgical de diferite tipuri, selecţia depinzând de etiologia presupusă a revărsatului. Pentru pacienţii cu revărsat pericardic în cadrul unei pericardite idiopatice sau virale, *pericardiocenteza simplă* este suficientă, deoarece boala se autolimitează în zile-săptămâni. Pentru drenaj pericardic şi biopsie pericardică, abordarea chirurgicală prin *pericardiotomie* este standardul de aur şi se realizează clasic prin incizie subxifoidiană cu prelevare de ţesut pericardic şi mostre de lichid pentru analiză biochimică şi histopatologică. Intervenţia este completată de lăsarea pe loc a unui tub de dren pentru evacuarea completă a lichidului, utilizând o presiune negativă scăzută, până când volumul revărsatului obţinut prin aspiraţia pericardică intermitentă (la 4-6 h) scade la <25 ml/zi (prelungirea drenajului la 3-5 zile a fost asociată cu rate mai mici de recurenţă) [1, 2 6]. Dacă nu este o situaţie ameninţătoare de viaţă, pericardiocenteza trebuie efectuată într-o unitate echipată corespunzător, cu monitorizare hemodinamică şi anestezie locală, sub control fluoroscopic sau ecocardiografic (scade rata de complicaţii majore la 1,2%)[2 6]. În cazul ghidajului radiologic, abordul subxi-

foidian este cel mai frecvent folosit şi se utilizează un ac lung direcţionat spre umărul stâng al pacientului la un unghi de 30° cu pielea. Acest traseu este extrapleural şi evită arterele coronare şi mamare interne. Ecocardiografia este mai uşor de folosit în practică şi are ca scop identificarea celui mai scurt traseu prin care se poate aborda pericardul prin abord intercostal stâng (de obicei, în spaţiul 6 sau 7 i.c. pe linia axilară anterioară) sau subxifoidian. Este prudentă drenarea lichidului în etape de mai puţin de 1 litru pentru a evita dilatarea acută a VD. Pericardita purulentă trebuie drenată chirurgical, de obicei prin pericardiotomie subxifoidiană.

La pacienţii cu neoplazii şi revărsat pericardic, scopul tratamentului este de a rezolva situaţia pentru moment, dar şi de a preveni recurenţele - foarte frecvente la această categorie de pacienţi. La pacienţii cu boală avansată, cu prognostic negativ pe termen scurt-mediu, se preferă pericardiocenteza simplă, care ameliorează simptomatologia. Recurenţele ajung însă până la 40-50% dintre cazuri, de aceea, în cazul în care speranţa de viaţă este mai lungă, se aleg proceduri care previn recurenţele. Montarea unor catetere intrapericardice are o rată de succes de 75%, cateterul fiind menţinut cât timp cantitatea drenată depăşeşte 25 ml/zi - cu o medie de 4-5 zile[25]. Scopul drenajului prelungit este de a facilita aderenţa foiţelor pericardice pentru prevenţia recurenţelor. Tot în acest scop, se poate folosi injectarea intrapericardică de agenţi sclerozanţi (tetraciclina, de exemplu). Există date care arată beneficii suplimentare ale drenajului prelungit, dar injectarea de agenţi sclerozanţi ar putea conduce, în evoluţie, la constricţie pericardică, ceea ce îi limitează utilizarea[25]. *Pericardiotomia cu balon* este o alternativă la efectuarea unei ferestre pericardice: un cateter cu balon este avansat pe un ghid introdus ca pentru o pericardiocenteză subxifoidiană clasică, iar balonul este umflat apoi pentru a crea o fereastră prin care lichidul drenează în pleură sau în spaţiul peritoneal. Tehnica este folosită în special pentru pacienţii cu neoplazii şi speranţă de viaţă redusă şi complicaţiile raportate sunt infecţiile, febra, pleurezia stângă cronică şi pneumotoraxul[25].

Pericardiectomia are indicaţii individualizate, pentru diagnosticul etiologic şi la pacienţii cu revărsat cronic, care creează fenomene de constricţie[4]. Există diferite tehnici chirurgicale ce pot fi folosite: pericardiectomia subxifoidiană, completă, parţială, fereastra pericardică anterioară sau pleuro-pericardică, cu o rată similară de eficienţă, de 80-90%[26]. Există un risc de complicaţii perioperatorii, în special dacă se alege anestezia generală, cu o mortalitate care variază în funcţie de complexitatea procedurii. La pacienţii cu revărsat pericardic neoplazic, mortalitatea raportată la 30 de zile de la drenajul pericardic chirurgical este de 19%[25].

Contraindicaţiile pericardiocentezei. În caz de TC şi şoc, nu există contraindicaţii absolute ale pericardiocentezei. Disecţia de aortă şi ruptura de perete liber ventricular sunt contraindicaţii ale pericardiocentezei cu aspirare pe ac, din cauza riscului de agravare a disecţiei sau a rupturii miocardice prin decompresie rapidă şi creştere a TA sistemice. Dacă rezolvarea chirurgicală nu este imediat posibilă, se pot extrage cantităţi foarte mici de lichid pentru menţinerea TA sistemice în jur de 90 mmHg ca punte până la chirurgia cardiacă[26]. Contraindicaţiile relative ale pericardiocentezei includ coagulopatii necorectate, terapia anticoagulantă şi trombocitopenia (<50.000/mm^3)[26].

Complicaţiile pericardiocentezei sunt legate de puncţionarea unor structuri cardiace sau vasculare, cu ruptura şi perforaţia miocardului sau a vaselor coronariene cu hemopericard. Pot să apară, de asemenea, hemotorax, pneumotorax sau pneumopericard. Alte complicaţii, rare, sunt: hemoperitoneul, hematomul hepatic, embolia gazoasă. In timpul pericardiocentezei pot surveni aritmii (frecvente, de obicei bradicardie prin reacţie vaso-vagală) şi modificări hemodinamice: edem pulmonar acut, şoc cardiogen, disfuncţie acută de VS sau VD, complicaţii foarte rare[1, 25]. Riscul de complicaţii este cu-

prins între 4-10% şi depinde de situaţia clinică (efectuare în urgenţă vs electivă), de experienţa operatorului şi de tipul de monitorizare în cursul procedurii[4].

Prognostic. Evoluţia pacienţilor cu revărsat pericardic depinde de etiologie şi de posibilitatea de tratare directă a cauzei. Prognosticul este extrem de nefavorabil la pacienţii cu neoplazie pulmonară şi revărsat pericardic cu citologie pozitivă. În pericardita purulentă şi tuberculoasă, prognosticul depinde de precocitatea diagnosticului şi a administrării tratamentului, deşi pericardita purulentă apare, de obicei, la pacienţii cu patologii subiacente, care agravează prognosticul. Revărsatele pericardice se monitorizează clinic şi ecocardiografic în funcţie de mărimea acestora. În caz de recurenţă a revărsatului idiopatic după pericardiocenteză, procedura se poate repeta, până la 50% dintre cazuri putând fi rezolvate printr-o a doua procedură. Dacă, după două pericardiocenteze, lichidul se reface în cantitate mare, unii autori recomandă drenaj chirurgical cu pericardiectomie anterioară extinsă, pentru a preveni evoluţia către TC26_

terii presiunilor intrapericardice, cu afectarea umplerii diastolice ventriculare, reducerea debitului cardiac şi creşterea presiunii venoase sistemice şi pulmonare. Creşterea presiunii intrapericardice depinde de cantitatea revărsatului, de natura acestuia (lichid, aer, sânge, cheaguri sau tumori), prezenţa fibrozei pericardice şi ritmul acumulării de lichid în pericard. Astfel, în condiţiile unei acumulări rapide, o presiune crescută intrapericardică poate apărea la o cantitate de lichid de 250 - 300 ml (TC „chirurgicală"), în timp ce o acumulare lentă a unei cantităţi de IOOO - 1500 ml poate să fie tolerată bine, din punct de vedere clinic, o perioadă de timp, în absenţa creşterii semnificative a presiunii intrapericardice (TC „medicală")27.

Etiologia TC este variată şi include majoritatea etiologiilor pericarditei acute şi ale revărsatului pericardic. În Tabelul 6 sunt enumerate principalele condiţii clinice care pot conduce, cu o probabilitate mai mare sau mai mică, la TC. În ultimele decenii, folosirea pe scară largă a procedurilor intervenţionale a condus la creşterea frecvenţei TC iatrogene. Atât angioplastiile coronariene complexe, cât şi procedurile de rotablaţie, implantarea de stimulatoare cardiace şi biopsia endomiocardică se pot complica cu apariţia TC. Reducerea volumului circulant (prin administrare de diuretice, deshidratare) la pacienţii cu revărsat pericardic în cantitate mare poate precipita instalarea TC.

TABELUL 6 **Afecţiuni ale pericardului cu risc de progresie către tamponadă cardiacă** [modificat după (27)]

Patologii care pot progresa către TC	Patologii care pot progresa rar către TC	Patologii care nu progresează niciodată către TC
- revărsatul pericardic din neoplazii - pericarditele infecţioase (virus Ebstein-Barr, citomegalovirus, enterovirusuri, HIV, bacterii - mai ales tuberculoza) - hemopericardul iatrogen - revărsatul pericardic post-traumatic - sindromul post-cardiotomie - hemopericardul din disecţia de aortă şi ruptura de cord postinfarct - boala renală cronică	- revărsatul pericardic din bolile autoimune - revărsatele pericardice autoreactive - revărsatul pericardic din distiroidii - pericardita precoce sau tardivă din infarctul miocardic acut - pericardita cu colesterol, chilopericardul	- transudatul pericardic din insuficienţa cardiacă sau hipertensiunea pulmonară - transudatul pericardic din ultimul trimestru al unei sarcini normale

TAMPONADA CARDIACĂ

Tamponada cardiacă (TC) reprezintă o condiţie clinică potenţial fatală determinată de compresia cavităţilor cardiace în contextul creş-

Fiziopatologie. În mod normal, presimnea din pericard este egală cu presiunea din cavitatea pleurală şi mai mică decât presiunea diastolică intraventriculară. Revărsatul pericardic produce creşterea presiunii intrapericardice, care depăşeşte în diastolă iniţial presiunea din AD, apoi presiunea diastolică din VD şi ulterior din VS. Odată cu creşterea presiunii intrapericardice, se produce o egalizare a presiunilor diastolice din cei doi ventriculi cu cea pericardică. Procesul fiziopatologic care stă la baza apariţiei TC este reducerea marcată a umplerii diastolice ventriculare, care apare când presiunea de distensie transmurală devine insuficientă pentru a depăşi presiunea intrapericardică crescută. Pentru a compensa reducerea umplerii ventriculare, apare tahicardia sinusală şi creşterea contractilităţii, care încearcă să menţină debitul cardiac. Întoarcerea venoasă sistemică este alterată în condiţiile creşterii presiunii intrapericardice, apare scăderea volumelor cardiace şi a volumului bătaie, a debitului cardiac şi tensiunii arteriale. Consecinţele hemodinamice ale creşterii presiunilor intrapericardice se accentuează în condiţii de hipovolemie şi afecţiuni preexistente ale VS şi sunt mai reduse în caz de hipertrofii ventriculare şi expansiune volemică.

În TC se observă, de asemenea, accentuarea interdependenţei ventriculare, deoarece volumul cardiac total este limitat în condiţiile presiunilor intrapericardice crescute. Volumul unei cavităţi cardiace poate creşte doar în condiţiile în care scade volumul altei cavităţi. Întoarcerea venoasă şi umplerea cordului drept se realizează predominant în inspir, când presiunea intratoracică scade şi determină un gradient presionai între venele sistemice şi AD. Umplerea VD crescută în inspir se reflectă asupra umplerii VS care scade în inspir, ceea ce explică apariţia pulsului paradoxal. În inspir se reduc presiunea şi volumul diastolic VS, precum şi debitul sistolic VS cu dispariţia pulsului şi scăderea TA sistemice cu peste 10 mm Hg (accentuarea variaţiei respiratorii normale) I. Pulsul paradoxal nu apare în cazul asocierii unor situaţii precum: insuficienţa VS (presiunea diastolică din VS depăşeşte presiunea intra-pericardică), postintervenţii cardiace, defect de sept interatrial, regurgitare aortică severă, disecţie de aortă, ventilaţie cu presiune pozitivă, dializă, hipertensiune pulmonară şi hipertrofie ventriculară dreaptă. Pulsul paradoxal poate fi observat şi în afara TC, la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă severă, în tromboembolismul pulmonar, infarctul miocardic de VD, şoc, ascită voluminoasă şi în unele cazuri de PC [1•] Pulsul alternant poate să apară ca rezultat al variaţiei bătaie cu bătaie a debitului VD şi umplerii VS. Există mai multe faze ale TC, ilustrate în Figura 4. În condiţiile unei TC severe, debitul cardiac se reduce mult, cu hipoperfuzie sistemică şi coronariană, ischemie subendocardică, reducerea excreţiei urinare de sodiu, inhibarea secreţiei factorului natriuretic atrial, bradicardie sinusală prin mecanism vagal; fenomenele pot continua cu disociaţie electro-mecanică şi deces.

Figura 4. - Stadiile tamponadei cardiace [modificat după (27)].

Tablou clinic. Simptomele clasice de TC includ toate cele discutate în subcapitolul privind revărsatul pericardic. Semnele tipice sunt: turgescenţa jugularelor, tahicardie, tahipnee, puls paradoxal, hipotensiune arterială, dispnee fără semne de afectare pulmonară. La evalu-

area aparatului respirator poate să apară matitate subscapulară stângă (semnul Bamberger-Pins-Ewart) din cauza compresiunii bazei plămânului stâng[1], 6_ Pulsul paradoxal este definit ca reducere în inspir a TA sistolice cu >1O mmHg şi poate fi apreciat şi prin palparea pulsului, care scade mult ca amplitudine în inspir. Hipotensiunea arterială poate să apară tardiv, activarea simpatică poate menţine TA sistemică în condiţii de scădere a debitului cardiac. În cele din urmă, mecanismele compensatorii sunt depăşite, TA şi presiunea de perfuzie coronară scad, determinând stop cardiac[1].

Tamponada cardiacă acută este cauzată, în cea mai mare parte dintre cazuri, de disecţia de aortă, ruptura de perete liber ventricular sau complicaţii în cursul unor proceduri de cardiologie intervenţională. Instalarea simptomelor este rapidă, cu durere toracică, dispnee şi anxietate. Semnele caracteristice sunt presiunea venoasă jugulară crescută, hipotensiunea arterială şi cordul aparent liniştit - zgomote cardiace asurzite - triada Beck. Pulsul paradoxal poate lipsi uneori sau poate fi dificil de apreciat în condiţiile hipotensiunii marcate. În lipsa unui diagnostic şi tratament prompt, evoluţia este rapid nefavorabilă. Diagnosticul diferenţial se face cu alte cauze de hipotensiune, şoc şi presiune venoasă sistemică crescută: insuficienţa VS acută, insuficienţa cardiacă dreaptă în tromboembolismul pulmonar acut sau alte cauze de hipertensiune pulmonară şi infarctul miocardic de VD[1]. În majoritatea cazurilor, revărsatul pericardic este relativ mic, în contextul incapacităţii pericardului de distensie rapidă[28].

Tamponada cardiacă subacută este mai frecventă în practica clinică şi mai puţin dramatică. Aceasta poate să apară la pacienţii cu pericardită idiopatică sau neoplazică, cu instalare în decurs de câteva zile a simptomelor tipice. Apar iniţial simptomele şi semnele caracteristice prezenţei revărsatului pericardic, iar în evoluţie semne de debit cardiac scăzut şi presiune venoasă crescută. Hipotensiunea arterială cu scăderea presiunii pulsului este un semn tardiv care trădează reducerea volumului bătaie. Pacienţii cu hipertensiune arterială pot rămâne hipertensivi până la epuizarea mecanismelor compensatorii. Prezentarea clinică poate fi direct cu simptomele şi semnele complicaţiilor TC: insuficienţă renală acută, insuficienţă hepatică, ischemie mezenterică6. La examenul fizic se constată tahipnee, tahicardie sinusală, hipotensiune arterială, jugulare destinse cu unda „x" accentuată şi unda „y" redusă sau absentă, puls paradoxal, frecătură pericardică, zgomote cardiace asurzite, hepatomegalie, diureză normală sau oligurie şi extremităţi calde. Aceşti pacienţi trebuie urmăriţi atent din punct de vedere al statusului hemodinamic, cu efectuarea evaluărilor paraclinice necesare pentru diagnostic şi aplicarea măsurilor terapeutice în momentul optim.

În funcţie de severitatea hemodinamică, TC poate fi clasificată în *TC cu presiune joasă* (presiune intrapericardică <I O mmHg) - care poate fi întâlnită la pacienţii hipovolemici şi *TC cu presiune crescută* intrapericardică >15 mmHg (clasică). În condiţii de TC cu presiune joasă, o creştere uşoară a presiunii intrapericardice poate reduce presiunea transmurală de umplere. În pofida tamponadei, la aceşti pacienţi TA şi presiunea venoasă pot fi normale[6, 28]. Într-o serie de 279 de pacienţi, TC cu presiune joasă a fost diagnosticată în 10% dintre cazuri[29]. La aceşti pacienţi, semnele clasice de TC au fost mult mai rare comparativ cu restul pacienţilor, efectele hemodinamice ale acestor revărsate fiind puse în evidenţă prin semne ecocardiografice.

Tamponada cardiacă regională este, de obicei, rezultatul unui revărsat pericardic loculat sau a unui hematom pericardic compresiv şi poate să apară după chirurgie cardiacă, pericardiotomie sau infarct miocardic. Semnele clinice şi ecocardiografice tipice de TC pot lipsi.

Investigaţii paraclinice. În TC nu există date paraclinice specifice care să stabilească diagnosticul, dar informaţiile derivate din dife-

rite metode, în special ECG şi ecocardiografie, sunt indispensabile în urgenţă pentru stabilirea diagnosticului în prezenţa unui tablou clinic sugestiv.

Electrocardiograma arată tahicardie simusală, bipovoltaj al complexului QRS şi alternanţă electrică (variaţii ale amplitudinii şi axului QRS, cu alternanţă 2: I sau 3: I). Cauzele alternanţei sunt reprezentate de mişcarea anteroposterioară a cordului în sacul pericardic şi alternanţa bătaie cu bătaie a umplerii VD şi VS [1,6]. Clasic, se considera că hipovoltajul şi alternanţa electrică sunt sugestive pentru prezenţa unui revărsat pericardic în cantitate mare şi pot să apară şi în absenţa TC, însă există studii care arată că hipovoltajul QRS apare mult mai frecvent la pacienţii cu TC şi nu dispare imediat după pericardiocenteză, ci la aproximativ o săptămână de la aceasta[27]. Sensibilitatea acestor modificări ECG pentru TC este scăzută: 42% pentru hipovoltajul QRS şi 16-21 % pentru alternanţa electrică, deci absenţa lor nu exclude diagnosticul. Alternanţa electrică nu este specifică TC, poate apărea şi în PC, disfuncţia severă VS, infarctul miocardic acut, pneumotoraxul în tensiune. Rar, pot să apară aritmii supraventriculare la pacienţii cu TC. Supradenivelarea difuză de segment ST, cu sau fără subdenivelare de PR, este frecvent întâlnită la pacienţii cu TC în cadrul unei pericardite acute. Bradicardia şi disociaţia electromecanică apar în faza finală a TC.

Radiografia cardio-pulmonară poate arăta prezenţa unui revărsat pericardic în cantitate mare (aspect de cord în carafă) (Figura 5), dar nu diferenţiază TC de revărsatul fără compresie asupra cavităţilor cardiace. Incidenţele laterale pot evidenţia un semn caracteristic revărsatelor pericardice mari: semnul grăsimii pericardice - o imagine transparentă liniară între peretele toracic şi suprafaţa anterioară a cordului, reprezentând separarea grăsimii pericardice parietale de epicard (haloul epicardic). În mod caracteristic, plămânii sunt oligohemici [1].

Ecocardiografia este metoda de elecţie pentru diagnosticul TC, ajută la decizia de tratament şi ghidează pericardiocenteza. Examenul ecocardiografic demonstrează, în primul rând, prezenţa revărsatului pericardic, exclude afecţiuni cu tablou clinic asemănător şi evaluează impactul hemodinamic al lichidului pericardic. Mişcarea particulară de tip balans a cordului *(swinging heart)* este frecventă la pacienţii cu revărsat pericardic mare. Pot să apară, de asemenea, şi alte semne întâlnite în cazul revărsatelor mari: pseudo SAM - mişcare sistolică anterioară a valvei mitrale, pseudohipertrofie a pereţilor VS, pseudoprolaps de valvă mitrală.

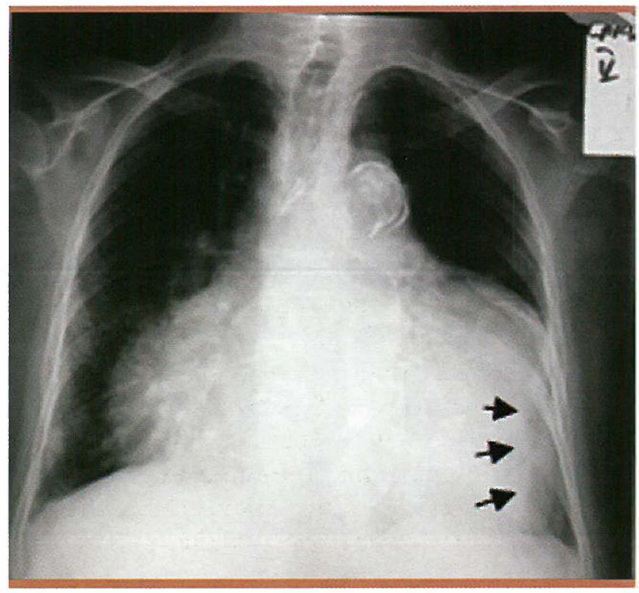


Figura 5. - Radiografie toracică incidenţă postero-anterioară la pacientă cu TC: se observă aspectul de cord „în carafă" şi dublul contur realizat de opacitatea cardiacă - mai intensă în interiorul sacului pericardic (săgeţi).

Semnele ecocardiografice caracteristice TC sunt determinate de colapsul tranzitoriu al peretelui diferitelor cavităţi şi interdependenţa ventriculară crescută (Figura 6):

- *colapsul diastolic prelungit al peretelui liber AD* - apare, de regulă, la sfârşitul diastolei şi este un semn precoce care poate fi detectat şi la pacienţii cu revărsat pericardic în cantitate moderată şi mare, dar când durata

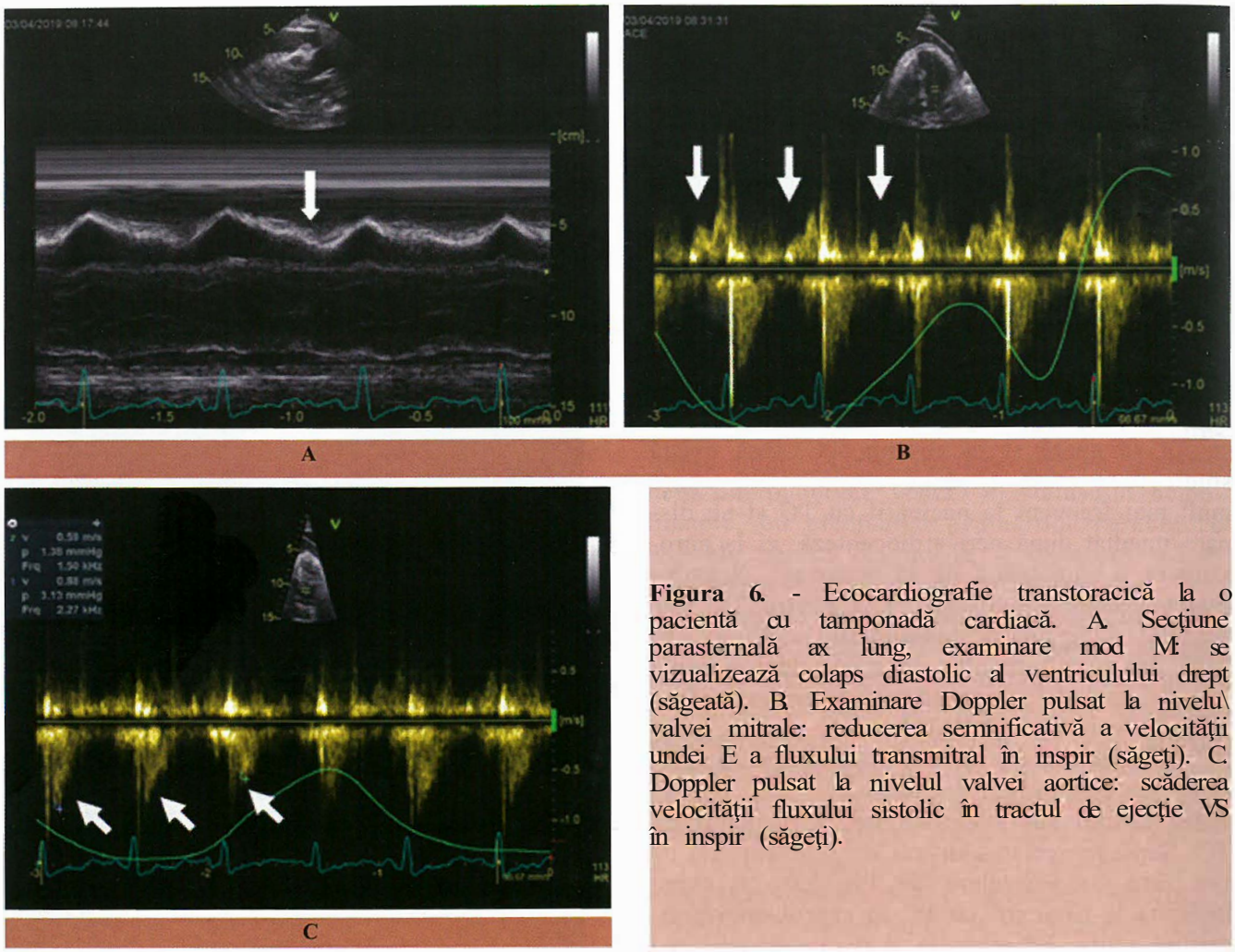


Figura 6. - Ecocardiografie transtoracică la o pacientă cu tamponadă cardiacă. A. Secţiune parasternală ax lung, examinare mod M: se vizualizează colaps diastolic al ventriculului drept (săgeată). B. Examinare Doppler pulsat la nivelul valvei mitrale: reducerea semnificativă a velocităţii undei E a fluxului transmitral în inspir (săgeţi). C. Doppler pulsat la nivelul valvei aortice: scăderea velocităţii fluxului sistolic în tractul de ejecţie VS în inspir (săgeţi).

depăşeşte 34% din durata ciclului cardiac, este semn specific pentru TC (sensibilitate 94% şi specificitate 100%)27;

- *colapsul diastolic al peretelui liber al VD* apare în protodiastolă, este mai puţin sensibil, dar mai specific pentru TC; poate fi absent în caz de presiuni diastolice crescute în VD sau hipertrofie VD;

- *colaps telediastolic - protosistolic al peretelui AS şi protodiastolic VS* (apar rar, când presiunea din cavităţile stângi este joasă sau lichidul pericardic este excentric, circumscris lângă cordul stâng);

- *variaţii respiratorii ale volumelor şi fluxurilor intracardiace* ca expresie a creşterii interdependenţei ventriculare: creşterea dimensiunii VD, cu scăderea dimensiunii VS în inspir, mişcarea anormală a septului interventricular, cu deplasarea către VS în inspir şi către VD în expir - *septal bounce,* scăderea velocităţii undei E a fluxului transmitral cu >30% în inspir, creşterea undei E a fluxului transtricuspidian cu >60% în inspir, scăderea velocităţii fluxului sistolic în tractul de ejecţie al VS în inspir, cu modificări opuse în expir, scăderea componentei diastolice a fluxului în venele pulmonare în inspir şi în venele suprahepatice în expir, cu creşterea refluxului atrial - modificări cu specificitate mare pentru TC;

- *semne de presiune sistemică crescută:* dilatarea venei cave inferioare (>20 mm), cu reducerea diametrului acesteia în inspir profund <50% este un semn sensibil, dar cu specificitate scăzută.

La pacienţii cu chirurgie cardiacă recentă sau traumatisme, când trebuie luată în considerare prezenţa TC localizate, ecocardiografia transtoracică poate fi greu de utilizat în secţiunile standard. Uneori, poate fi necesară evaluarea ecocardiografică transesofagiană pentru detectarea colecţiilor pericardice loculate sau a unor hematoame intrapericardice[27].

Alte tehnici imagistice (CT şi RM cardiacă) nu pot fi utilizate în cazul pacienţilor cu compromitere hemodinamică în caz de TC acută, dar pot fi utile în cazuri atent selecţionate, în TC subacută sau regională. Ambele pot detecta prezenţa revărsatului pericardic şi pot sugera prezenţa unor semne indirecte (distensia venelor cave şi suprahepatice, deformarea şi compresia cavităţilor cardiace, mişcarea particulară a septului interventricular)26. Compresia sinusului coronar, un semn precoce, compresia peretelui liber VD cu aplatizarea acestuia şi îngroşarea pericardului au fost descrise la pacienţii cu revărsa·t pericardic semnificativ. Pericardiocenteza ghidată CT poate fi utilă, mai ales în cazul colecţiilor pericardice loculate, dacă există experienţă în folosirea acesteia. Rezonanţa magnetică are un rol mai limitat, din cauza timpului prelungit necesar examinării în condiţiile unui pacient cu TC, dispnee şi tahicardie[10].

Cateterismul cardiac este rareori utilizat pentru diagnosticul TC, dar poate fi indicat în cazurile în care există discordanţe între tabloul clinic şi rezultatul tehnicilor imagistice de diagnostic, în scenarii clinice cu hemodinamică complexă (asocierea TC cu constricţia pericardică sau pericardita efuziv-constrictivă). Poate fi luat în considerare, de asemenea, la pacienţii cu efuzie pericardică iatrogenă, în cursul unor proceduri intervenţionale. Cateterismul cardiac permite măsurarea simultană a presiunilor în cavităţile cardiace şi înregistrarea curbelor de presiune, cu măsurarea presiunii intrapericardice prin pericardiocenteză. Pacienţii cu TC au, de obicei, presiuni arteriale scăzute şi tahicardie sinusală, presiune crescută în AD, cu undă x proeminentă şi y diminuată sau absentă (compresia cavităţilor cardiace care întrerupe întoarcerea venoasă este maximă în telediastolă). Presiunea venoasă jugulară scade normal în inspir (semn Kussmaul absent). Presiunea capilară blocată este crescută şi este aproape egală cu presiunea intrapericardică şi din AD. Cu excepţia TC cu presiune scăzută, presiunea diastolică în toate cavităţile este de obicei între l5 - 30 mmHg27. Efectuarea cateterismului cardiac simultan cu pericardiocenteza permite monitorizarea eficienţei drenajului. Dacă după pericardiocenteză presiunea intrapericardică scade la O sau devine negativă, iar presiunea din AD rămâne crescută, se ia în discuţie prezenţa pericarditei efuziv-constrictive (mai ales la pacienţii cu tuberculoză sau iradiere a toracelui), a unei disfuncţii VS preexistente, a unor leziuni semnificative ale valvei tricuspide sau a cardiomiopatiei restrictive.

Pericardiocenteza în TC este folosită în scop terapeutic, dar poate ajuta şi la confirmarea diagnosticului, dacă extragerea unei cantităţi mici de lichid 100-200 ml este urmată de scăderea presiunii intrapericardice, dispariţia pulsului paradoxal, creşterea TA, a debitului cardiac şi diurezei. Analiza lichidului pericardic poate ajuta la stabilirea unui diagnostic etiologic.

Tratament. Tratamentul TC cu compromitere hemodinamică semnificativă presupune drenajul lichidului pericardic prin pericardiocenteză sau intervenţie chirurgicală (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C) şi se efectuează cât mai rapid după stabilirea diagnosticului4. Tratamentul medical utilizat până la efectuarea manevrei de drenaj constă în umplere volemică prin administrare de fluide parenteral (sânge, plasmă, dextran, soluţie salină). Aceasta este o măsură utilă în caz de hipovolemie, dar poate grăbi evoluţia negativă la pacienţii normo- sau hipervolemici. Administrarea medicaţiei inotrop pozitive nu are

indicaţii bazate pe date din studii, iar eficacitatea este limitată. Administrarea lor nu trebuie să substituie sau să întârzie pericardiocenteza [1, 4]. Deşi la pacienţii cu hipoxie severă este necesară uneori protezarea respiratorie, trebuie evitată folosirea ventilaţiei cu presiune endexpiratorie pozitivă, care poate să scadă suplimentar debitul cardiac[27]. La pacienţii cu stop cardiorespirator asociat TC, efectuarea imediată a pericardiocentezei este cheia unei resuscitări cardiopulmonare reuşite.

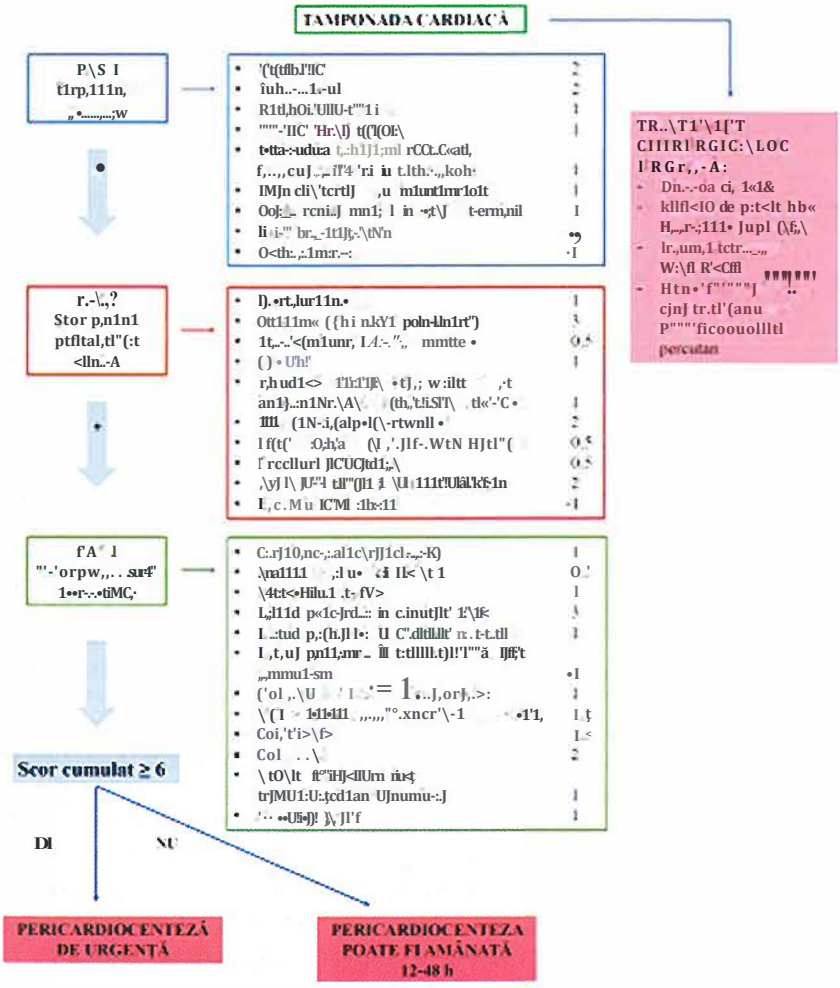


Figura 7. - Algoritm de evaluare a momentului optim al drenajului pericardic în tamponada cardiacă (modificat după 27,6). AD, atriul drept; ECG, electrocardiogramă; TAs, tensiunea arterială sistolică; VCI, vena cavă inferioară; VD, ventriculul drept; AS, atriul stâng.

Dacă nu există compromitere hemodinamică semnificativă, intervenţia de drenaj poate fi temporizată, cu monitorizare atentă, ecocardiografii seriate, evitarea depleţiei volemice şi tratamentul cauzei subiacente. Tratamentul cu vasodilatatoare şi diuretice este contraindicat în TC[4].

Pentru stabilirea momentului optim al drenajului lichidului pericardic în prezenţa TC, există un algoritm publicat în 2014 de Societatea Europeană de Cardiologie, bazat pe un sistem de scor în funcţie de care se efectuează triajul pacienţilor (Figura 7)[27]. Calcularea acestui scor nu este necesară în prezenţa anumitor afecţiuni care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă[4].

Drenajul pericardic se poate efectua prin pericardiocenteză percutană, pericardiotomie prin incizie subxifoidiană sau pericardiectomie prin toracotomie.

Pericardiocenteza percutană cu ac sau pe cateter, este tratamentul de elecţie la majoritatea pacienţilor cu TC. *Pericardiotomia cu drenaj* este rezervată TC regionale, recurenţelor, cazurilor cu diagnostic etiologic neclar, când este necesară şi biopsia pericardică. În condiţii de recurenţă a TC, iniţial se indică pericardiocenteza. În caz de recurenţe repetate, este indicată pericardiotomia cu biopsie şi realizarea unei ferestre pleuropericardice[1]. Calea de abord este, de regulă, subxifoidiană.

Ecocardiografia este obligatorie pentru ghidarea pericardiocentezei şi selectarea abordului, cu excepţia cazurilor ameninţătoare de viaţă. Fluoroscopia poate fi folosită pentru ghidare când TC apare în sala de cateterism cardiac, ca urmare a

unor complicaţii ale procedurilor invazive de diagnostic şi tratament. În situaţiile în care se produce perforarea peretelui unei cavităţi cardiace, cateterul care a produs perforarea nu trebuie retras până ce nu este drenat revărsatul pericardic şi în sacul pericardic pu este montat un alt cateter de drenaj27. In funcţie de tipul, localizarea şi dimensiunea leziunii, dacă drenajul este eficient, cateterul care a perforat cavitatea poate fi retras şi chirurgia poate fi evitată printr-un drenaj prompt şi autotransfuzia sângelui drenat din pericard. În caz de sângerare continuă şi instabilitate hemodinamică, chirurgia de urgenţă este singura soluţie.

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

Pericardita constrictivă (PC) este o formă de afectare a pericardului cu fibroză şi calcificare la nivelul foiţelor pericardului, cu scăderea complianţei acestuia şi alterarea umplerii cordului prin efect compresiv. Fibroza pericardică se instalează după un interval variabil după acţiunea factorului cauzal, producând un tablou de insuficienţă cardiacă diastolică cu presiune venoasă mult crescută, ascită, edeme, hepatomegalie[1,10]. Diagnosticul este dificil, deoarece această afecţiune poate mima alte patologii cardiovasculare şi extracardiace, însă este foarte important de stabilit în practică, întrucât tratamentul adecvat efectuat la timp este curativ.

Etiologia PC este foarte variată, majoritatea afecţiunilor răspunzătoare de pericardită acută pot determina PC4. Deşi la nivel mondial tuberculoza rămâne principala cauză de PC, în ţările dezvoltate frecvenţa acesteia este scăzută (5 - 6%), majoritatea cazurilor de PC (până la 80%) fiind idiopatice, post-chirurgie cardiacă sau iradiere a toracelui[30]. Alte cauze posibile includ: boli de ţesut conjunctiv, infecţii bacteriene, traumatisme, neoplazii, azbestoză, sarcoidoză, uremie şi tratamentul cu metisergidă, procainamidă sau hidralazină[4].

Morfopatologie. Pericardul este, de obicei, îngroşat, fibrotic, calcificat, modificările de structură extinzându-se la nivelul întregului pericard visceral şi parietal, cu obliterarea cavităţii. În aproximativ 18% dintre cazuri, pericardul poate avea grosime normală, iar la o parte dintre pacienţii cu evoluţie subacută predomină modificările inflamatorii[30]. Această ultimă situaţie poartă numele de *PC tranzitorie* şi este o formă de constricţie ce apare uneori împreună cu o cantitate variabilă de lichid (în 67% dintre cazuri fiind efuziv-constrictivă). PC tranzitorie apare frecvent post-chirurgie cardiacă, dar există şi cazuri datorate unor infecţii, traumatisme, neoplazii, cât şi cazuri idiopatice[30].

Fiziopatologie. În PC, pericardul restricţionează umplerea cordului, aceasta fiind posibilă doar până în momentul în care este atins un anumit volum ventricular permis de pericardul inextensibil, precoce în cursul diastolei. Odată ce această limită este atinsă, umplerea se opreşte brusc, prematur, ceea ce produce aspectul de *„dip and plateau"* atât pe curba de umplere VD, cât şi a VS (semnul rădăcinei pătrate). Ca urmare, presiunea venoasă creşte, iar volumul bătaie şi debitul cardiac scad, cu creşterea şi egalizarea presiunilor de umplere. Presiunile diastolice crescute în VD, VS şi capilarul pulmonar variază între 12-30 mmHg şi sunt aproximativ egale, cu mici variaţii (maxim 5 mmHg). Din cauza limitării volumului cardiac, VD şi VS se umplu alternativ în cursul ciclului respirator. În inspir, în condiţiile pericardului rigid, VD nu îşi poate creşte volumul pentru a acomoda întoarcerea venoasă crescută, ceea ce conduce la deplasarea septului interventricular către VS, scăzând umplerea acestuia şi volumul bătaie. Pericardul îngroşat face ca presiunile intratoracice negative să nu se transmită în inspir tuturor cavităţilor cardiace şi vaselor mari de la baza cordului. Astfel, în venele pulmonare (extrapericardice), presiunea scade mai mult decât în cavităţile stângi, scăzând astfel gradientul presionai de umplere VS (disociaţie între presiunile intratoracice şi intracardiace). Umplerea cavităţilor drepte în inspir face ca umplerea

cordului stâng să se realizeze preponderent în expir, când presiunile intratoracice crescute scad întoarcerea venoasă spre cordul drept şi cresc gradientul presionai dintre venele pulmonare şi AS, crescând volumul bătaie VS. La fel ca în TC, cordul operează într-un volum fix şi non-compliant, iar presiunile venoase sistemice şi pulmonare cresc pentru menţinerea umplerii. La nivelul AD şi venelor jugulare, spre deosebire de TC, în PC există două unde negative x în timpul ejecţiei şi o undă y, foarte adâncă, corespunzând protodiastolei, cu un aspect de M sau W[1]. În PC, presiunea sistolică în artera pulmonară este moderat crescută (<40 mmHg), iar fracţia de ejecţie VS este în general normală. Este posibil ca, în evoluţie, să apară compresia arterelor coronare, fibroză şi atrofie miocardică, cu disfuncţie sistolică VS, prin reducerea contractilităţii. Asocierea afectării miocardice prezice un rezultat nefavorabil al pericardiectomiei [1•] Deşi frecvent modificările pericardului sunt extinse simetric la nivelul tuturor cavităţilor, pot exista şi forme localizate, cu hemodinamică particulară.

Tabloul clinic

Prezentarea clinică a unui pacient cu PC mimează, de multe ori, o insuficienţă cardiacă dreaptă cu debit cardiac scăzut. Simptomele tipice sunt: dispnee de efort, edeme periferice, distensie abdominală şi fatigabilitate. Unii pacienţi pot prezenta disconfort toracic, palpitaţii, dureri abdominale, aritmii supraventriculare şi hepatalgii. Rar, pot să apară pleurezii recurente şi sincopă [1,4]. În stadiile avansate, congestia sistemică progresează spre ascită, anasarcă, icter (ciroză cardiacă), iar debitul cardiac scăzut conduce la slăbiciune musculară, scădere ponderală, caşexie. La *examenul fizic,* se remarcă turgescenţă jugulară, semnul Kussmaul (distensia inspiratorie a venelor jugulare prin creşterea presiunii venoase în inspir). Semnele de presiune venoasă crescută pot lipsi, însă, la pacienţii hipovolemici sau la cei cu forme uşoare de constricţie. La examenul regiunii precordiale, se observă retracţie sistolică a impulsului apexian. Auscultaţia cardiacă poate releva un zgomot protodiastolic care apare după zgomotul 2 (clacmentul pericardic) ca urmare a întreruperii bruşte a umplerii ventriculare şi dedublarea largă a zgomotului 2 (prin volumul fix al VD şi închiderea prematură a valvei aortice în inspir). Pot fi prezente semne ale unui revărsat pleural asociat. Tensiunea arterială poate fi normală sau scăzută şi 30% dintre pacienţi pot avea puls paradoxal. Clasic, diagnosticul diferenţial se face cu cardiomiopatia restrictivă, care se poate prezenta cu un tablou clinic similar. Investigaţiile recomandate într-o primă etapă sunt reprezentate de ECG, probe biologice, radiografie cord-pulmon şi ecocardiografie.

Electrocardiograma poate fi normală sau poate arăta voltaj QRS redus, la un sfert dintre pacienţi. Pot să apară, de asemenea, semne de supraîncărcare AS, modificări difuze ale undelor T (aplatizate sau negative), fibrilaţie atrială la 20-40% dintre pacienţi30_ Rar, pot fi prezente tulburări de conducere atrioventriculară sau unde Q (aspect de pseudoinfarct)3.

Radiografia toraco-pulmonară poate fi normală sau poate arăta prezenţa unui revărsat pleural, indicele cardiotoracic poate fi uşor mărit, mediastinul superior uneori lărgit prin vena cavă superioară, AS dilatat. Calcificări pericardice (mai des la nivelul VD şi şanţurilor atrio-ventriculare) pot fi prezente în aproape 30% dintre cazuri. Prezenţa lor este sugestivă, dar nu este patognomonică pentru PC (nu întotdeauna se asociază cu modificări hemodinamice caracteristice constricţiei).

Probele biologice evidenţiază, uneori, teste funcţionale hepatice anormale, hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, hiperglobulinemie şi anemie normocitară. Nivelul BNP seric, care de regulă este mult crescut în insuficienţa cardiacă secundară cardiomiopatiilor, nu creşte atât de mult în pc30_

Ecocardiografia transtoracică standard exclude, în primul rând, alte cauze de insuficienţă cardiacă. Dacă tabloul clinic este

sugestiv pentru PC, examinarea trebuie să cuprindă un *protocol dedicat* evaluării semnelor ecocardiografice asociate constricţiei: trebuie atent evaluate mişcarea septului interventricular, variaţia respiratorie a fluxului transmitral şi transtricuspidian, profilul de curgere în venele suprahepatice şi velocităţile miocardice în Doppler tisular. Examinarea ecocardiografică trebuie efectuată cu înregistrare concomitentă a ECG şi curbei de respiraţie, cu înregistrarea mai multor cicluri cardiace. Variaţia cu respiraţia a umplerii cordului este un element de diagnostic foarte important pentru PC.

Variaţia cu respiraţia a mişcării septului interventricular *(respirophasic septal shift)* este, în opinia multor autori, cel mai important semn ecocardiografic de PC, având o sensibilitate de 93%[30]. Reducerea umplerii cavităţilor stângi în inspir face ca septul interventricular să se deplaseze către VS, permiţând umplerea VD. În expir, această mişcare se inversează, cu deplasarea către VD a septului. Aceste modificări sunt observate în mod 2D şi în mod M, pe mai multe cicluri cardiace.

Variaţia cu respiraţia a fluxului Doppler transmitral este un alt semn important. În inspir, scade velocitatea undei E a fluxului transmitral comparativ cu velocităţile măsurate în expir. Deşi, în PC, de obicei, reducerea procentuală este de 15-35%, pentru diferenţierea PC de cardiomiopatia restrictivă o variaţie de 10-15% a velocităţii undei E este suficientă[30]. Acest semn poate fi absent când presiunile în AS sunt foarte crescute sau în prezenţa aritmiilor supraventriculare.

Variaţia cu respiraţia a fluxului în venele suprahepatice reprezintă un alt semn important de PC: în expir, velocitatea undei D scade şi fluxurile retrograde cresc, undele S şi D cresc în inspir (Figura 8). Inversarea fluxului în venele suprahepatice în telediastolă, în expir, este un semn al reducerii umplerii cavităţilor drepte şi are o specificitate de 88% pentru PC[30].

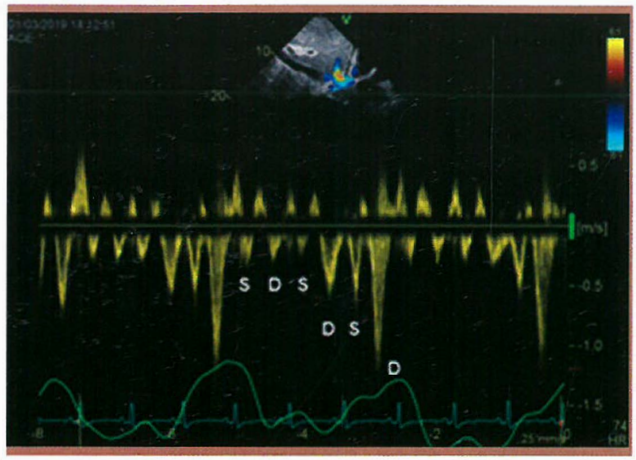


Figura 8. - Ecocardiografie transtoracică, secţiune subcostală, examinare Doppler pulsat la nivelul venei suprahepatice: se observă scăderea marcată a undelor S şi D în expir (= panta descendentă a curbei mişcărilor respiratorii figurate în verde).

Evaluarea profilului de relaxare miocardică relevă velocităţi miocardice protodiastolice (e') normale sau supranormale în forma pură de PC. O medie a velocităţilor e' septale şi laterale 29 emis reprezintă o valoare prag pentru identificarea PC, cu o sensibilitate de 83% şi o specificitate de 81%[30]. Deşi, în mod normal, velocităţile miocardice e' sunt mai mari la nivelul peretelui lateral comparativ cu cele de la nivelul septului, în PC velocităţile e' septale sunt mai crescute decât cele laterale din cauza restricţionării mişcării inelului lateral *(annulus reversus)*. În PC nu există un semn ecografic patognomonic pentru constricţie iar, pentru diagnosticul PC, specificitatea şi sensibilitatea cresc dacă sunt îndeplinite cel puţin două dintre criteriile menţionate anterior.

Folosirea imagisticii de deformare miocardică relevă o deformare longitudinală VS în limite normale (în opoziţie cu cardiomiopatia restrictivă), cu patern distinct de reducere a deformării peretelui lateral VS prin efectul de restricţionare pe care pericardul îl are asupra acestuia.

Alte caracteristici ecocardiografice clasic descrise în PC sunt:[3,4,30,31] îngroşarea şi eventual calcificarea pericardului la nivelul pere-

telui posterior al VS, unghiul format de peretele posterior al VS cu peretele posterior al AS $<150^{\circ}$ în secţiune parasternală ax lung, mişcarea anormală a SIV (sept săltăreţ), ventriculi cu dimensiuni normale în prezenţa unei dilatări biatriale moderate, dilatarea venei cave inferioare, a venelor hepatice, cu variaţii respiratorii minime/absente.

În unele cazuri de PC, poate fi prezentă şi o cantitate variabilă de revărsat pericardic (pericardită efuziv-constrictivă). Această situaţie poate fi diagnosticată clinic prin persistenţa unor presiuni venoase crescute şi a unor semne de constricţie după pericardiocenteză.

Tomografia computerizată detectează îngroşarea pericardului (normal <2 mm) şi prezenţa calcificărilor pericardice. Absenţa îngroşării pericardului nu exclude diagnosticul de PC, studiile demonstrând că aproape 30% dintre pacienţii cu PC confirmată chirurgical nu au îngroşare a pericardului măsurat prin CT[10]. De asemenea, prezenţa îngroşării şi/sau a calcificărilor pericardice nu stabilese singure diagnosticul de PC[1•] Pericardul poate fi îngroşat global sau localizat, compresia apărând în acest caz mai frecvent la nivelul cordului drept. CT poate arăta deformarea configuraţiei unuia sau ambilor ventriculi şi relaţia dintre pericardul îngroşat şi arterele coronare, informaţie importantă pentru pacienţii ce urmează a fi supuşi intervenţiei de pericardiectomie.

Rezonanţa magnetică cardiacă oferă informaţii despre prezenţa îngroşării pericardice, a calcificărilor, revărsatului pericardic, dar şi despre variaţia fluxurilor intracardiace cu fazele respiraţiei. Pot fi puse în evidenţă aderenţele pericardio-miocardice şi caracterele structurale ale pericardului, cu posibilitatea evaluării cu contrast a prezenţei inflamaţiei pericardului. Prezenţa contrastului tardiv la nivelul pericardului este asociată cu modificări inflamatorii şi prezenţa ţesutului de granulaţie la nivel pericardic şi constituie un factor predictiv al reversibilităţii la administrarea terapiei antiinflamatoare. Astfel, examinarea prin RM este esenţială pentru aprecierea indicaţiei acestui tip de terapie la pacienţii cu PC şi simptome prezente de cel mult 6 luni[4, 30].

Tomografia cu emisie de pozitroni reprezintă o altă metodă de detectare a inflamaţiei pericardice, care prezice răspunsul la tratamentul antiiflamator, aflată, încă, în faza de cercetare[30].

Cateterismul cardiac poate fi necesar când rezultatele testelor neinvazive sunt neconcludente. Testul încărcarii volemice intravenoase creşte sensibilitatea detectării modificărilor asociate constricţiei, mai ales dacă presiunea venoasă centrală este scăzută (<15 mmHg). Semnele clasice asociate PC includ: presiune venoasă centrală crescută cu creşterea presiunilor intracardiace şi egalizarea presiunilor de umplere la nivelul cordului drept şi stâng (diferenţe <5 mmHg); undă y adâncă pe curba de presiune în AD şi semnul *dip and plateau* la nivelul curbei de presiune din VD, presiune sistolică în VD de obicei <50 mm Hg, presiunea telediastolică din VD este cel puţin o treime din presiunea sistolică din VD. Înregistrarea concomitentă a presiunii în capilarul pulmonar şi VS permite evaluarea directă a disociaţiei presiunilor intratoracice şi intracardiace. La evaluarea gradientului dintre presiunea în capilarul pulmonar blocat şi presiunea diastolică din VS, o diferenţă 5 mm Hg între expir şi inspir are o sensibilitate de 93% şi o specificitate de 8l % pentru diagnosticul de PC[30]. Înregistrarea simultană a curbelor de presiune din VS şi VD relevă variaţii discordante în cursul ciclului respirator, în contrast cu ceea ce se găseşte în alte tipuri de insuficienţă cardiacă[1,30]. Volumul-bătaie este redus, dar debitul cardiac de repaus poate fi păstrat prin tahicardie compensatorie şi, în mod caracteristic, este fix (neinfluenţat de efort).

Coronarografia este indicată preoperator la toţi pacienţii >35 ani şi la cei cu antecedente de iradiere la nivelul mediastinului, indiferent de vârstă, pentru excluderea bolii coronariene[4].

Biopsia miocardică este uneori utilă pentru a exclude o cardiomiopatie restrictivă (cel

mai dificil diagnostic diferenţial, cu date clinice şi hemodinamice asemănătoare PC), o endomiocardofibroză sau un sindrom eozinofilie miocardic. În cazuri extreme, se poate impune toracotomie exploratorie.

Tratament. Pericardita constrictivă este, în general, o boală cronică, progresivă, care necesită tratament curativ reprezentat de pericardiectomie. Unele cazuri de PC (PC tranzitorie) se rezolvă însă spontan sau cu tratament antiinflamator (17% dintre cazuri într-o serie de 212 pacienţi cu PC, într-un studiu efectuat la Mayo Clinic în 2004)[3 1]. Studii ulterioare au demonstrat că aceşti pacienţi au mai frecvent markeri serici de inflamaţie prezenţi şi priză de contrast tardiv la nivelul pericardului la examinarea RM. Astfel, în absenţa semnelor ce indică o afectare cronică (caşexie, fibrilaţie atrială, disfuncţie hepatică sau calcificări pericardice), pacienţii cu PC hemodinamic stabili sunt trataţi conservator 2-3 luni şi, ulterior, se recomandă pericardiectomia dacă persistă constricţia[4]. Terapia medicală este, de asemenea, utilă şi la pacienţii cu etiologie specifică a PC. Se va avea în vedere o terapie etiologică, în special în tuberculoză (tratament tuberculostatic timp de minim 2 luni înaintea intervenţiei chirurgicale) şi în bolile de colagen. Terapia farmacologică se adresează, de asemenea, cazurilor avansate în care intervenţia chirurgicală este contraindicată sau cu risc crescut şi presupune tratamentul suportiv al congestiei[4]. Restricţia salină şi diureticele pot fi folosite pentru diminuarea fenomenelor congestive pe termen scurt. Beta-blocantele şi blocantele de calciu sunt de evitat, tahicardia sinusală fiind compensatorie în condiţiile volumului bătaie scăzut. În cazul asocierii fibrilaţiei atriale cu frecvenţă ventriculară înaltă, se recomandă administrarea digitalei, cu menţinerea unei frecvenţe cardiace între 8O-9O/min [1].

Pericardiectomia chirurgicală reprezintă tra-tamentul de elecţie în PC cronică (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C)[4]. Tratamentul diuretic la aceşti pacienţi are doar rol simptomatic. Procedura chirurgicală trebuie să încerce să îndepărteze cât mai mult din ţesutul pericardie, rezecţia incompletă asociindu-se cu un risc crescut de recurenţă şi supravieţuire redusă[3 0]. Pericardiectomia se realizează prin toractomie antero-laterală (la nivelul spaţiului V intercostal) sau prin sternotomie mediană (în cazul pericardiectomiei totale) şi implică excizia radicală a pericardului parietal şi eventual visceral, dacă este afectat. Debridarea ultrasonică sau prin folosirea laser Excimer poate fi adjuvantă sau alternativă metodei clasice chirurgicale[1]. Rezultatele sunt, în general, bune (normalizare clinică şi hemodinamică în 60% din cazuri), dar uneori sunt parţiale. În centrele cu experienţă şi volum mare, mortalitatea intervenţiei este între 6-7%[3 0]. Complicaţia majoră este reprezentată de ruptura peretelui ventricular. Alte complicaţii sunt determinate de debitul cardiac scăzut, sepsis, hemoragii, insuficienţă renală şi respiratorie[3]. Dată fiind amploarea procedurii şi riscul operator, indicaţia de pericardiectomie este discutabilă în cazul pacienţilor cu simptomatologie uşoară, dar şi al celor cu boală avansată, la care mortalitatea este până la 30-40%, iar beneficiul este limitat[4]. Riscul intervenţiei chirurgicale este crescut în cazul PC postiradiere sau al asocierii afectării miocardice cu atrofie sau fibroză[4].

Prognostic. Supravieţuirea pe termen lung după pericardiectomie nu este similară cu cea a populaţiei de aceeaşi vârstă şi gen, este variabilă în funcţie de etiologia PC şi caracteristicile fiecărui pacient. Cel mai bun prognostic îl are PC idiopatică, supravieţuirea fiind 80% la 5-7 ani, în timp ce pacienţii cu PC postiradiere au prognostic nefavorabil, din cauza leziunilor cardiopulmonare asociate. Supravieţuirea la 5-1 O ani este sub 30% la acest grup de pacienţi[3 0]. Prognosticul post-pericardiectomie este influenţat de clasa NYHA, vârsta înaintată, prezenţa hipertensiunii pulmonare, scăderea fracţiei de ejecţie VS, prezenţa disfuncţiei renale sau hepatice avansate[3 0]. Pentru ameliorarea prognosticului, este necesară realizarea pericardiectomiei într-o fază mai precoce a bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. LeWinter MM, Hopkins WE. Pericardial Diseases. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th edition. Saunders Elsevier 2015: 1636-57.
2. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, Sinak LJ, Hayes SN, Melduni RM, Oh JK. Pericardial disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 20 IO Jun;85(6):572-93.
3. Enache RE. Bolile pericardului. În C Ginghină. Mic Tratat de Cardiologie. Ed a Ila revizuită. Editura Academiei Române. Bucureşti, 20 I 7.
4. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2015; 36:2921-64.
5. Lange RA, Hillis LD. Clinica! practice: acute pericarditis [published correction appears in N Engl J Med. 2005;352(11):1163]. N Engl J Med. 2004; 351(21):2195-2202.
6. Ginghină C, Dragomir D, Marinescu M. Pericardologie - de la diagnostic la tratament. Editura lnfomedica Bucureşti 2002.
7. Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. Am J Cardio! 1974;33:470-4.
8. Salisbury AC, Olalla-Gomez C, Rihal CS, et al. Frequency and predictors of urgent coronary angiography in patients with acute pericarditis. Mayo Clin Proc. 2009;84(1):11-15.
9. Snyder MJ, Bepko J, White M. Acute pericarditis: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2014 Apr I;89(7):553-60.
10. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinica! recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:965-1012.
11. Jung HO. Pericardial effusion and pericardiocentesis: role of echocardiography. Korean Circ J. 2012 Nov;42(11):725-34.
12. Mikolich J, Kley J, Boniface N et al. Are new diagnostic criteria for pericarditis needed? J. Am. Coli. Cardio!. 63(12S) S0735-Sl097 (2014).
13. Boniface N, Kley J, Lisko J et al. Nan-cardiac chest pain: is it really? Circulation 2014; I30(S2), A 12863.
14. McNamara N, lbrahim A, Satti Z, Ibrahim M, Kiernan TJ. Acute pericarditis: a review of current diagnostic and management guidelines. Future CardioI. 20I9 Mar; 15(2): 119-126.
15. Doctor NS, Shah AB, Coplan N, Kronzon I. Acute Pericarditis. Prog Cardiovasc Dis. 2017;59(4):349-359.
16. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al: Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: Results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. Circulation 2005; 112:2012-6.
17. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. Circulation 2008; 118:667-71.
18. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belii R, Maestroni S, Trinchero R, Spodick DH, Adler Y; CORP (COlchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. Ann Intern Med 2011;155:409-414.
19. Maisch B. Recurrent pericarditis: mysterious or not so mysterious? Eur Heart J 2005;26:631-3.
20. Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH et al. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. Eur Heart J 2005;26:723-7.
21. lmazio M, Belii R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2014;383:2232-7.
22. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, Tan CD, Popovic ZB, Rajeswaran J, Rodriguez ER, Flamm SD & Klein AL. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. JACC Cardiovascular lmaging 2011: 41180-1191.
23. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, Kissel CK, Kottwitz J, Manka R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinica! follow-up. Open

Heart. 2019 Apr 23;6(1):e000990. doi: 10.1136/openhrt-2018-000990. eCollection 2019.
24. Imazio M, Brucato A, Spodick DH, Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined from previously published reports. J. Cardiovasc. Med. 15(12), 835-839 (2014).
25. Sagrista-Sauleda JI, Merce AS, Soler-Soler J. Diagnosis and management of pericardial effusion. World J Cardio!. 2011 May 26;3(5):135-43.
26. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. Eur Heart J 2013;34:1186-97.
27. Ristic AD, Imazio M, Adler Y, Anastasakis A, Badano LP, Brucato A, Caforio AL, Dubourg O, Elliott P, Gimeno J, Helio T, Klingel K, Linhart A, Maisch B, Mayosi B, Mogensen J, Pinto Y, Seggewiss H, Seferovic PM, Tavazzi L, Tomkowski W, Charron P. Triage strategy for urgent management of cardiac tarnponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2014 Sep 7;35(34):2279-84.
28. Hoit BD. Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in the New Millennium. Curr Cardio! Rep. 2017 Jul;19(7):57.
29. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Sambola A, Alguersuari J, Permanyer- Miralda G, Soler-Soler J. Low-pressure cardiac tarnponade: clinica] and hemodynamic profile. Circulation. 2006;114:945-52.
30. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinica! outcornes. Heart. 2018;104(9):725-731.
31. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, et al: Transient constrictive pericarditis: Causes and natural history. J Am Coli Cardio! 2004;43:271-5.

CAPITOLUL

33 Tumori cardiace

Epidemiologie 683
Tablou clinic 683
Investigaţii paraclinice 684
Clasificarea tumorilor 686
Tumori cardiace benigne 686
Tumori cu comportament incert. 691
Tumori cu celule germinale 691
Tumori cardiace maligne (primare, secundare) 691
Diagnostic diferenţial 694
Consideraţii terapeutice 694
Bibliografie 695

Tumorile intracardiace reprezintă o provocare diagnostică şi terapeutică. Numărul relativ mic de cazuri a făcut dificilă de-a lungul timpului elaborarea unor recomandări de diagnostic şi tratament bazate pe dovezi. Dificultăţile în abordarea acestei patologii rezultă, în principal, din diagnosticul de multe ori tardiv, din impedimentele tehnice în stabilirea diagnosticului de certitudine (histopatologic) şi din necesitatea adaptării conduitei terapeutice în funcţie de numeroşi factori - dimensiuni, localizare, rată de creştere, friabilitate şi grad de invazie.

EPIDEMIOLOGIE

Tumorile cardiace se împart în *primare* şi *secundare.*

Cele primare sunt foarte rare, cu o incidenţă la autopsie cuprinsă între 0,001 % şi 0,03%. Ele pot fi benigne sau maligne si se formează pornind de la orice tip de ţesut localizat la nivelul cordului [1].

Majoritatea tumorilor cardiace primare sunt benigne (>80%). La adulţi, mixomul este cel mai des întâlnit - aproximativ 50% din tumorile cardiace benigne, în timp ce la copii, rabdomiomul este cea mai frecventă tumoră benignă (raportată în 40-60% din cazuri)1. Sarcornul este cea mai frecventă tumoră cardiacă primară malignă, cu o incidenţă estimată la 10-20% din totalul tumorilor cardiace primare[2].

Tumorile secundare sunt de 20-40 de ori mai frecvente decât tumorile primare, 15% dintre pacienţii suferind de orice formă de neoplasm prezentând şi metastaze cardiace[3].

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale tumorilor cardiace se pot clasifica în patru categorii: *manifestări cardiace* (datorate dimensiunilor tumorii, localizării, impactului local), *manifestări sistemice, man(festări embolice* şi *manifestări datorate metastazelor*[3].

Există tumori de mari dimensiuni relativ silenţioase şi tumori de mici dimensiuni care, prin localizare, au un impact clinic important [4]. De multe ori, pacienţii sunt asimptomatici, tumora fiind descoperită incidental cu ocazia unei ecocardiografii de rutină.

Manifestările cardiace sunt consecinţa interferenţei tumorii cu fluxurile intracardiace, cu deschiderea şi/sau închiderea valvelor cardiace (dispnee, sincopă, edem pulmonar, insuficienţă cardiacă dreaptă), cu sistemul excito-conductor (tulburări de ritm şi conducere) sau prezenţei reacţiei pericardice (pericardită constrictivă sau tamponadă)3.

Manifestările sistemice sunt atribuite sintezei de către celulele tumorale a unor factori de tipul interleukinelor (IL-6) sau endotelinei[3]. Consecinţa o reprezintă manifestări clinice şi biologice similare cu cele întâlnite la pacienţii cu vasculite sau boli de ţesut conjunctiv, ceea ce poate îngreuna semnificativ demersul diagnostic[3]. Astfel, pacienţii se pot prezenta cu simptome nespecifice ca febra, mialgiile, artralgiile, fatigabilitatea, tusea, scăderea în greutate sau rash-ul eritematos [1•]

Manifestările embolice sunt consecinţa emboliilor pulmonare sau sistemice. Pot emboliza fragmente tumorale sau trombi formaţi la suprafaţa tumorii. Riscul embolie este dat de tipul histologic al tumorii, de localizare (intramurală sau intracavitară) şi de fragilitatea acesteia. Tumorile de mici dimensiuni cu aspect friabil au risc crescut de embolizare[3].

Tumorile cardiace maligne pot da simptome determinate de localizarea *metastazelor*. Cel mai frecvent, metastazele apar la nivel pulmonar, cerebral şi osos. În cazul metastazelor cardiace, acestea se localizează cu predilecţie la nivel pericardic (55%) cu simptomatologie datorată pericarditei lichidiene, pericarditei constrictive sau tamponadei, şi mai rar la nivelul miocardului sau endocardului (simptomatice prin aritmii sau fenomene de insuficienţă cardiacă) sau al venelor cave unde pot determina sindroame obstructive[3].

Examenul fizic poate decela modificări la auscultaţia cordului. Un suflu sistolic poate fi determinat de implicarea valvelor atrioventriculare cu afectarea coaptării sau de obstrucţionarea de către tumoră a tractului de ejecţie ventricular.

Examenul obiectiv mai poate releva semne de insuficienţă cardiacă: raluri subcrepitante, edeme gambiere, hepatomegalie, turgescenţă jugulară etc. De asemenea, pot fi prezente semne de ischemie periferică, tulburări digestive în context de ischemie mezenterică sau deficite neurologice sugestive pentru complicaţii embolice.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Testele de laborator pot fi modificate nespecific la pacienţii cu tumori cardiace. Aceştia pot prezenta anemie sau policitemie, leucocitoză, trombocitoză, hipergamaglobulinemie, viteză de sedimentare a hematiilor crescută sau un nivel ridicat al proteinei C reactive[1,4].

Electrocardiograma (ECG) poate fi normală sau poate obiectiva tulburări de ritm (fibrilaţie atrială, flutter atrial) sau de conducere (bloc atrioventricular, blocuri de ramură), modificări, de asemenea, nespecifice[5]. Embolizarea în arterele coronare poate determina un aspect ECG de necroză - leziune subendocardică.

Radiografia toracică poate fi normală sau poate decela cardiomegalie (sarcoame, revărsat lichidian pericardic), dilatare atrială stângă (mixoame), uneori calcificări intratumorale (mai ales în mixoamele de atriu drept)[1,5].

Ecografia cardiacă reprezintă tehnica imagistică de elecţie în evaluarea pacienţilor cu tumori cardiace, prin larga disponibilitate, reproductibilitate şi acurateţe.

Ecocardiografia *transtoracică* (ETT) este utilă în diferenţierea structurilor cardiace normale de cele patologice. Ea permite identificarea şi caracterizarea maselor intracardiace - mobilitate, ataşare, impact hemodinamic. Pe baza informaţiilor obţinute în urma examenu-

lui ETT se poate iniţia diagnosticul diferenţial al maselor intracardiace: tumorale vs non-tumorale (trombi, vegetaţii)6, 7. Ecocardiografia transtoracică permite, de asemenea, evaluări repetate, fiind neinvazivă, neiradiantă şi lipsită de riscurile toxicităţii agenţilor de contrast utilizaţi de alte tehnici imagistice[6], 7.

Ecografia *transesofagiană* (ETE) este indicată pentru completarea datelor obţinute prin ETT la pacienţii cu fereastră ecografică dificilă, pentru o mai bună caracterizare a masei tumorale şi a impactului asupra structurilor cardiace adiacente 7. Este extrem de utilă în special în cazul maselor tumorale localizate la nivelul valvelor cardiace[6], 7_

Caracterizarea tumorilor cardiace poate fi completată prin tehnici ecografice avansate. Ecografia *3D* permite o evaluare volumetrică a masei tumorale şi o mai bună vizualizare a locului de ataşare, omogenităţii şi posibilelor calcificări de la acest nivel8. Ecografia de *contrast* permite, de asemenea, o bună delimitare a masei şi a punctului său de inserţie, precum şi descrierea vascularizaţiei tumorale[9]. Tehnicile de studiere a *deformării miocardice* (strain, strain-rate) pot arăta profiluri de deformare diferite în cazul tumorilor miocardice faţă de ţesutul adiacent[5], 1O. Ecocardiografia *intracardiacă* poate fi utilă în ghidarea puncţiei biopsie în timp ce ecografia *intra-operatorie* poate aduce informaţii suplimentare in1 uenţând tehnicile chirurgicale[5].

Tomografia computerizată (TC) a devenit o modalitate imagistică utilizată frecvent în evaluarea maselor intracardiace, mai ales când alte metode imagistice sunt non-diagnostice sau contraindicate. În plus, tumorile intracardiace pot fi descoperite incidental cu ocazia efectuării unei TC pentru altă patologie.

Tomografia computerizată cardiacă este o tehnică imagistică care aduce imagini de înaltă calitate, cu înaltă rezoluţie spaţială, cu „poartă" ECG, optimă pentru evaluarea calcificărilor intratumorale 11. Ea permite aprecierea impactului masei tumorale cardiace asupra plămânilor şi mediastinului şi eventual detectarea metastazelor, precum şi evaluarea preoperatorie a circulaţiei coronariene (compresie tumorală sau embolii tumorale) 11. Este utilă în diagnosticul diferenţial al maselor intracardiace, permite identificarea ţesutului gras şi a vascularizaţiei tumorale12.

Tomografia computerizată cardiacă asociată cu *tomografia cu emisie de pozitroni (PET)* cu trasori metabolici (18F- Fluorodeoxiglucoză) este utilă în diferenţierea tumorilor cardiace benigne de cele maligne, precum şi în identificarea metastazelor la distanţă. Tumorile maligne şi metastazele se caracterizează printr-o captare net crescută a glucozei radioactive faţă de tumorile benigne[1] I_

Pentru evaluarea tumorilor intracardiace se folosesc uneori protocoale speciale, diferite de cele pentru evaluarea circulaţiei coronariene. De asemenea, se folosesc tehnici diferite pentru diagnosticul diferenţial dintre tumoră şi tromb intracardiac şi pentru evidenţierea calcificărilor 11.

Tomografia computerizată rămâne o investigaţie fezabilă la pacienţii cu fereastra ecografică deficitară, la cei cu contraindicaţie de efectuare a RM sau la cei cu claustrofobie. Dezavantajele tehnicii sunt: caracterul iradiant, rezoluţia temporală inferioară ecografiei şi rezonanţei magnetice cardiace (RM) şi rezoluţia de contrast pentru ţesuturi moi inferioară RM.

Rezonanţa magnetică (RM) cardiacă este superioară TC din perspectiva caracterizării tisulare, permite o rezoluţie temporală înaltă şi imagistică multiplanară. Este o investigaţie complementară ecocardiografiei în evaluarea pacienţilor cu tumori intracardiace, atât în scop diagnostic, cât şi pentru monitorizare. Are acurateţe crescută în caracterizarea tipului de ţesut tumoral, diferenţierea tumorilor de alte formaţiuni intracardiace (trombi, chisturi pericardice) şi diferenţierea tipului tumoral în

TABELUL I. **Caracteristici imagistice sugestive pentru malignitate[6],** 11, 12

Ecocardiografie	Tomografie computerizată	Rezonanţă magnetică
- localizare preponderent la nivelul cavităţilor drepte - creştere rapidă în dimensiuni la evaluări seriate - invazie locală - revărsat pericardic (uneori aspect de pericardită hemoragică)	- dimensiuni mari (>5 cm), leziuni multiple - localizare: intramurală, preponderent la nivelul cavităţilor drepte - majoritatea sunt sesile - margini neregulate - infiltrare intra-/extracardiacă - ± metastaze - ± revărsat pericardic - osteosarcom: calcificări de mari dimensiuni	- dimensiuni mari (>5 cm), leziuni multiple - localizare: preponderent la nivelul cavităţilor drepte - margini neregulate - efuziune pericardică sau pleurală sau noduli la acest nivel - heterogenitate la imagistica T1 şi T2 (necroză sau hemoragie intratumorală) - pericardită hemoragică (T1) - captare contrast - hipersemnal T1 şi hiposemnal T2 sugerează melanom malign metastazat

funcţie de aspectul în secvenţele tipice şt cele cu captare de gadoliniu (Tabelul 1)12.

De asemenea, evaluarea seriată prin RM cardiac este utilă pentru urmărirea recidivei/ regresiei tumorale după intervenţia chirurgicală sau iniţierea chimioterapiei [12].

Conceptul de imagistică multimodală prin combinarea avantajelor diferitelor tehnici imagistice a dus la dezvoltarea *PETIRM,* care ar putea avea un impact important în evaluarea mai precisă a tumorilor cardiace şi diagnosticul diferenţial al acestora [12].

Cateterismul cardiac şi angiografia sunt rar indicate. Angiografia poate evidenţia indirect prezenţa unei mase intracavitare prin defect de umplere la acest nivel, însă fără valoare diagnostică. Există două situaţii în care se indică cateterismul cardiac: biopsia endomiocardică în cazuri atent selecţionate şi coronarografie preoperatorie la pacienţii cu indicaţie de excizie chirugicală a tumorii4.

Examinarea morfopatologică se efectuează de multe ori după excizia tumorală. Există situaţii în care, în funcţie de prezentarea clinică se pot folosi. metode de biopsie tumorală cu invazivitate limitată (evaluarea citologică a lichidului pericardic/pleural, biopsia percutană ghidată ecografic, biopsia transvenoasă ghidată ecografic) sau metode de tipul mediastinoscopiei sau toracotomieiS.

CLASIFICAREA TUMORILOR

Cea de-a patra ediţie a Clasificării tumorilor pulmonare, pleurale, timice şi cardiace publicată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii oferă o clasificare a tumorilor cardiace sintetizată în Tabelul 2. Se diferenţiază patru mari categorii: tumorile benigne, tumorile cu comportament incert, tumorile cu celule germinale şi tumorile maligne, cu localizare fie cardiacă, fie pericardică [13].

1. TUMORI CARDIACE BENIGNE

Mixomul este cea mai frecventă tumoră cardiacă a adultului, cu un vârf al incidenţei la pacienţii cu vârste între 40 şi 60 de ani. Mixomul afectează preponderent femeile [1]. Localizarea cea mai frecventă (>80%) este la nivelul atriului stâng, următoarele localizări ca frecvenţă fiind atriul drept, ventriculul drept şi ventriculul stângi.

Majoritatea mixoamelor sunt solitare (>90%). Au fost descrise şi cazuri familiale de mixoame multiple, cu localizări atipice (cord drept) şi risc crescut de recurenţă postoperator (luni sau ani post-operator) la nivel cardiac sau la distanţă[5]. Mixoamele familiale evoluează, de obicei, în contextul sindromului Carney, sindrom cu transmitere autozomal dominantă, ce se caracterizează prin mixoame cardiace şi

TABELUL 2. **Clasificarea tumorilor cardiace conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii13**

Tumori benigne şi condiţii „tumor like"	Rabdomiom	
	Cardiomiopatie histiocitoidă	
	Hamartom de miocite cardiace mature	
	Rabdomiom de celule adulte	
	Mixom	
	Fibroelastom papilar	
	Hemangiom	Hemangiom capilar
		Hemangiom cavernos
		Malformaţie arteriovenoasă
		Hemangiom intramuscular
	Fibrom	
	Lipom	
	Tumoră chistică a nodului atrioventricular	
	Tumoră cu celule granulare	
	Schwanom	
Tumori cu comportament incert	Tumoră miofibroblastică inflamatorie	
	Paragangliom	
Tumori cu celule germinale	Teratom matur	
	Teratom imatur	
	Tumoră de sac vitelin	
Tumori maligne	Angiosarcom	
	Sarcom pleiomorfic nediferenţiat	
	Osteosarcom	
	Mixofibrosarcom	
	Leiomiosarcom	
	Rabdomiosarcom	
	Sarcom sinovial	
	Limfom cardiac	
	Tumori metastatice	
Tumori ale pericardului	Tumoră fibroasă solitară	
	Angiosarcom	
	Sarcom sinovial	
	Mezoteliom malign	
	Tumori cu celule germinale (teratom matur, teratom imatur, tumoră de sac vitelin)	

extracardiace (cutanate, mamare), leziuni cutanate hiperpigmentare (nevi albaştri, lentigo), tumori testiculare, fibroadenoame mamare, hiperfuncţie corticosuprarenaliană sau tiroidiană, adenoame pituitare şi schwanoame[1, 4, 5]. Pacienţii afectaţi sunt mai tineri comparativ cu cei cu mixoame solitare, cu o vârstă la prezentare între 20 şi 30 de ani, fără o afectare predilectă în funcţie de gen[4, 5].

Originea exactă a celulelor mixomatoase este incertă. Există ipoteza că provin din celule primitive sau din rezerva vasoformatoare

subendotelială de la nivelul fosei ovalis şI a endocardului înconjurător[5].

Mixoamele sunt în general pedunculate (85%), însă există şi forme sesile[1]. Macroscopic, sunt tumori de culoare galbenă, albă sau maronie, acoperite de material trombotic, cu dimensiuni de la 1 cm până la 1O cm, cu suprafaţă netedă sau fin filamentară cu tendinţă la fragmentare[1]. Microscopic, se remarcă celule fuziforme şi stelate, înconjurate de o stromă mixoidă abundentă ce mai poate conţine celule endoteliale, musculare netede, infiltrate inflamatorii, necroze, zone hemoragice şi, uneori, calcificări1, [5].

Ca tablou clinic, majoritatea mixoamelor sunt simptomatice, dar 20% pot fi silenţioase clinic[5]. Cele mai frecvente prezentări clinice includ:

- manifestări embolice (30-40% din cazuri) interesând circulaţia sistemică, pulmonară şi, mai rar, coronariană5;
- semne şi simptome secundare obstrucţiilor cardiace: stenoză sau obstrucţie intermitentă a valvei mitrale în cazul mixoamelor de atriu stâng (cu dispnee, ortopnee, edem **pul**monar acut, insuficienţă cardiacă, sincopă sau chiar moarte subită); obstrucţia orificiului tricuspidian şi insuficienţă cardiacă dreaptă în cazul mixoamelor de atriu drept[5];
- simptome generale: febră, scădere în greutate, mialgii, artralgii, sindrom Raynaud, fatigabilitate.

La examenul obiectiv, în cazul mixoamelor atriale stângi, se poate ausculta un suflu diastolic similar celui de stenoză mitrală, cu diferenţa că variază cu poziţia bolnavului, precum şi un zgomot produs în protodiastolă prin căderea formaţiunii prin orificiul atrioventricular în ventricul („tumor plop")5.

Probele de laborator pot fi modificate nespecific: sindrom inflamator, anemie uşoară, leucocitoză5.

Ecocardiografia este, de regulă, diagnostică. Dacă există dubii privind diagnosticul pozitiv, celelalte metode imagistice de evaluare pot fi utile. Ecografic, mixomul se prezintă ca o masă cu ecogenitate mixtă, mobilă, localizată tipic în atriul stâng, ataşată printr-un pedicul în zona fosei ovalis, având unul din următoarele două aspecte: polipoid sau papilar. Mixomul polipoid este de dimensiuni mai mari, cu suprafaţă netedă, cu miez heterogen datorat necrozei şi hemoragiilor intratumorale. Mixomul papilar este de dimensiuni mai mici, cu suprafaţă neregulată, viloasă. Primul tip se asociază, de obicei, cu obstrucţii valvulare şi fenomene de insuficienţă cardiacă, în timp ce al doilea tip se asociază mai frecvent cu evenimente embolice[6].

La rudele de gradul I ale pacienţilor cu mixoame ce sugerează caracterul familial, este indicat screening-ul ecografic[6]. Testarea genetică nu are actual o viză practică directă.

Tratamentul constă în excizia chirurgicală imediată a mixomului, indiferent de statusul simptomatic, dat fiind riscul crescut embolie şi de obstrucţii valvulare[5]. Se recomandă excizia tumorii şi a pediculului, a fosei ovalis, unde există celulele pretumorale, cu o margine de siguranţă de 5 mm de ţesut sănătos în jurul tumorii, pentru evitarea recurenţelor[5]. În cazul tumorilor cu bază largă de implantare, se recomandă excizia completă şi repararea cu petec de pericard a septului interatrial[4, 5]. În cazul pacienţilor cu mixom familial, se recomandă o urmărire imagistică atentă postoperatorie, dată fiind rata crescută a recurenţelor (21%)7.

Fibroelastomul papilar este o tumoră benignă responsabilă de mai puţin din 10% din tumorile cardiace primare[4]. Este a doua cea mai frecventă tumoră cardiacă benignă excizată conform studiilor recente şi este cea mai frecventă tumoră cardiacă primară cu localizare la nivel valvular[4]. Vârsta medie de prezentare este de 60 de ani şi afectează în mod egal ambele genuri[4]. În majoritatea cazurilor, este o tumoră solitară, dar au fost descrise şi localizări multiple (la nivelul aceleiaşi valve, pe valve diferite, uneori simultan la nivelul cordului stâng şi drept)l4_

Se localizează cu predilecţie la nivelul valvelor, cel mai adesea fiind implicată valva aortică, dar poate fi localizat şi la nivelul valvei mitrale, putând afecta atât cuspele, cât şi cordajele şi muşchii papilari. Mai rar, afectează valvele cordului drept, endocardul cavitar, reţeaua Chiari sau ostiile coronare[4].

Fibroelastoamele pot fi confundate cu excrescenţele Lambl, leziuni valvulare ce apar la vârsnici, dar care se localizează de-a lungul liniei de închidere a valvelor semilunare, spre deosebire de fibroelastoame ce se pot situa oriunde pe suprafaţa cuspelor[4].

Fibroelastoamele sunt papiloame avasculare ce se formează din endocardul valvular, fiind constituite din ţesut fibros, fibre musculare netede şi fibre elastice[14]. Macroscopic, au un aspect vilos, asemănător unei anemone de mare, evident mai ales la plasarea în mediu lichid, cu dimensiuni cuprinse între 2-50 mm, majoritatea nefiind mai mari de IO mm[4], [14]. Microscopic, se remarcă un centru de colagen şi ţesut elastic, acoperit de un strat mixomatos bogat în mucopolizaharide, iar la periferie un strat de celule endoteliale [14].

Aceste tumori pot fi asimptomatice sau simptomatice, prezentarea clinică fiind cel mai adesea consecinţa unui eveniment embolie, insuficienţa cardiacă sau moartea subită. Simptomele diferă în funcţie de localizare. S-a remarcat că la pacienţii cu localizare la nivelul valvei aortice, expresia clinică este cel mai frecvent infarctul miocardic sau moartea subită, în timp ce la pacienţii cu fibroelastoame mitrale, expresia clinică principală este accidentul vascular cerebral [14].

Ecografia transtoracică este o metodă utilă de evaluare iniţială, completată adesea de ecografia transesofagiană pentru o apreciere mai acurată. Spre deosebire de mixom, fibroelastomul are un aspect omogen, iar centrul hiperecogen al tumorii dat de conţinutul de colagen permite diferenţierea acestuia de tromb, vegetaţie sau alt tip de tumoră cardiacă. Deşi se localizează cu predilecţie pe faţa atrială a cuspelor mitrale şi pe faţa aortică a cuspelor semilunare, trebuie avut în vedere că se pot găsi pe orice suprafaţă acoperită de endocard. Investigaţiile pot fi completate prin CT sau RM cardiac. Rezonanţa magnetică oferă posibilitatea caracterizării ţesutului şi a funcţiei valvulare, iar după administrarea de contrast, la nivelul fibroelastomului se remarcă captare tardivă de gadoliniu datorată conţinutului bogat în colagen asemănător ţesutului cicatricea] postinfarct [14].

Prin consens, se recomandă excizia chirurgicală a tumorii la pacienţii cu evenimente embolice, direct legate de mobilitatea tumorii şi la cei cu tumori hipermobile sau de mari dimensiuni (≥ 1 cm^2)[5]. S-a propus, de asemenea, anticoagularea acestor pacienţi, existând o ipoteză conform căreia nu tumora embolizează, ci fragmentele de fibrină formate la suprafaţa acesteia, deşi nu există studii controlate randomizate care să susţină eficacitatea acestei conduite terapeutice[14].'

Lipomul este o tumoră cardiacă rară (0,5-3% din tumorile cardiace excizate)1, [4]. Estimările de aproximativ I0% sunt datorate includerii în această entitate a hipertrofiei lipomatoase - formaţiune neîncapsulată, compusă din ţesut adipos, localizată strict la nivelul septului interatrial[4].

Lipoamele se localizează cu predilecţie la nivelul pericardului şi epicardului, dar pot afecta şi endocardul, când interesează valvele cardiace purtând denumirea de fibrolipom[5]. De cele mai multe ori sunt de mici dimensiuni, fiind descoperiri incidentale, pot atinge însă şi dimensiuni mai mari. Pot cauza aritmii, sincope, mai rar obstrucţii valvulare[4], [13].

Ecografic, lipoamele pericardice sunt hipoecogene, iar cele intracavitare sunt hiperecogene. Ecografic, nu pot fi diferenţiate de alte mase intracardiace circumscrise, însă prin evaluare CT sau RM se poate identifica conţinutul lipidic al structurii şi se poate stabili diagnosticul de lipom[4].

Excizia chirurgicală este curativă[5].

Rabdomiomul este cea mai frecventă tumoră cardiacă benignă a copilului şi se aso-

ciază frecvent cu scleroza tuberoasă, o boală cu transmitere autozomal dominantă caracterizată prin multiple formaţiuni tumorale cu localizare cerebrală, cutanată, renală, pancreatică şi oculară [1].

Localizarea de elecţie este la nivelul ventriculului stâng sau septului interventricular, putând afecta însă şi celelalte cavităţi. La pacienţii cu scleroză tuberoasă, tumorile sunt, de obicei, multiple şi se foloseşte frecvent denumirea de „rabdomiomatoză", în timp ce rabdomioamele sporadice apar, de regulă, izolate[4].

Efectele clinice şi hemodinamice depind de numărul şi de localizarea tumorilor. Rabdomioamele sunt frecvent asimptomatice, dar pot produce uneori tulburări de ritm sau de conducere, obstrucţii ale fluxului sangvin intracardiac sau chiar moarte subită [1, 5]. Ecografic, apar ca formaţiuni hiperecogene, omogene, bine delimitate, situate în miocardul ventricular, ce pot protruziona în cavitatea cardiacă. Având în vedere că, de regulă, identificarea a multiple formaţiuni cardiace neinfiltrative sugerează diagnosticul de rabdomiom, ecografia cardiacă poate fi suficientă. Dacă există dubii privind tipul tumorii sau infiltrarea tumorală, se pot continua investigaţiile prin CT şi RM[4].

S-a observat o regresie a acestor tumori cu înaintarea în vârstă, însă au fost raportate şi cazuri de creştere a acestora la pubertate, astfel încât se recomandă urmărirea clinică şi ecografică periodică a pacienţilor cu scleroză tuberoasă[1]. Dacă tumorile sunt simptomatice prin aritmii, se recomandă medicaţie antiaritmică. În cazul în care tratamentul medicamentos nu controlează episoadele aritmice sau în cazul obstrucţiei intracavitare, se indică rezecţia chirurgicală [5].

Fibromul cardiac este o tumoră benignă, ce afectează mai ales copiii şi este adesea diagnosticată înaintea vârstei de 1 an[4]. Fibromul cardiac a fost descris şi la adult sau vârstnic[5].

Tumora este de obicei unică, cu dimensiuni de 3-10 cm şi se localizează cu predilecţie la nivelul septului interventricular. Poate afecta, însă, şi pereţii liberi ai ventriculilor, localizarea atrială fiind extrem de rară[4, 5].

O treime dintre fibroamele cardiace determină simptome prin efectul de masă, fie prin obstrucţionarea fluxului sangvin sau prin interferenţa cu funcţia valvulară, pacienţii prezentându-se cu angină, simptome de insuficienţă cardiacă sau cianoză. În altă treime din cazuri, fibroamele determină aritmii cardiace, sincope sau moarte cardiacă subită. Restul pacienţilor sunt asimptomatici, diagnosticarea fibroamelor fiind una întâmplătoare[4].

Radiografia toracică poate arăta cardiomegalie sau calcificări intratumorale. Aceste calcificări, frecvente în cazul fibroamelor, ajută la diferenţierea lor de rabdomioame [1]. Ecografic, fibroamele apar ca tumori solitare, bine delimitate, de mari dimensiuni, localizate în septul interventricular. Pot pune probleme de diagnostic diferenţial cu cardiomiopatia hipertrofică. Aceleaşi particularităţi pot fi evidenţiate şi prin CT sau RM, cu avantajul CT în detectarea calcificărilor intratumorale[4].

Tratamentul constă în rezecţie chirurgicală, tratamentul aritmiilor acolo unde este cazul, iar în cazul tumorilor nerezecabile se ia în discuţie transplantul cardiac [1, 4]. Riscul de recurenţă postexcizie este mic [1].

Tumorile chistice ale nodului atrioventricular (NAV) sunt tumori multichistice, ce se localizează la baza septului interatrial, în apropierea NAV. Vârsta medie la prezentare este de 40 de ani, femeile fiind mai afectate de această patologie decât bărbaţii[4]. Prezentarea clinică poate fi cu grade variabile de bloc atrioventricular sau chiar moarte subită. Patologia poate fi, însă, o descoperire incidentală, în special la copiii care asociază defecte structurale cardiace[4].

Imagistica prin RM este utilă pentru diagnosticarea tumorilor chistice ale NAV [1]. S-au raportat câteva cazuri de excizie chirurgicală a unor astfel de tumori[4].

Hemangiomul cardiac este o tumoră vasculară benignă, care poate apărea izolat - majoritatea - sau în asociere cu hemangioame

cu alte localizări în cadrul unor sindroame vasculare (de exemplu, sindromul Kasabach-Merritt). Se localizează cu predilecţie la nivelul peretelui lateral al ventriculului stâng, peretelui anterior al ventriculului drept, septului interventricular sau, mai rar, în tractul de ejecţie al ventriculului drept[4].

Hemangioamele pot fi asimptomatice sau pot determina dispnee, aritmii, insuficienţă cardiacă dreaptă sau pericardită. Ecografic, apar ca tumori hiperecogene, circumscrise (heman-giomul capilar) sau infiltrative (hemangiomul cavernos/intramuscular). La CT, tumorile apar bine delimitate, heterogene, ce captează intens substanţa de contrast, iar la RM se remarcă hipersemnal în T2 şi captare intensă a substanţei de contrast[4]. La coronarografie, vascularizaţia tumorală determină apariţia semnului de „înroşire tumorală". Poate fi excizată chirur-gical, însă cu dificultate, dată fiind natura vasculară a tumorii[5].

2. TUMORI CU COMPORTAMENT INCERT

Paragangliomul este o tumoră extraadrenală ce se formează din celulele cromafine ale ganglionilor simpatici. Paraganglioamele cardiace sunt extrem de rare şi pot fi diagnosticate incidental sau pot fi simptomatice prin efect de masă sau, în cazul celor metabolic active, prin fenomene de exces catecolaminic[16, 17].

Majoritatea paraganglioamelor cardiace au fost diagnosticate la nivelul atriului stâng, mai rar afectând septul interatrial sau cei doi ventriculi[17]. Tumora poate fi localizată în spaţiul pericardic, fără extensie intracardiacă[1].

Tumora este diagnosticată cu ajutorul metodelor de investigaţie neinvazivă, inclusiv CT şi RM[17], dar s-au raportat, de asemenea, cazuri de diagnostic cu ocazia coronarografiei, tumora având aspectul de „tumor blush" specific tumorilor intens vascularizate[1,16].

Tratamentul este chirurgical şi poate fi uneori foarte dificil, în funcţie de dimensiunile şi de localizarea tumorii[17].

3. TUMORI CU CELULE GERMINALE

Tumorile cu celule germinale sunt localizate, în marea lor majoritate (aproximativ 90%), în pericard, celelalte situându-se la nivel miocardic. Dintre acestea, cele mai multe sunt teratoame[4].

Teratomul este o tumoră ce afectează în general copiii, 75% dintre cazuri fiind diagnosticate la copii cu vârsta <15 ani. Având în vedere utilizarea ecografiei fetale, se remarcă o creştere a ratei de diagnosticare a teratoamelor pericardice în al 2-lea şi al 3-lea trimestru de sarcină. Nou-născuţii cu teratoame netratate antenatal pot muri în primele zile de viaţă prin tamponadă sau compresii ale structurilor adiacente[4, 5].

Teratoamele miocardice pot fi diagnosticate începând cu primele luni de viaţă până la primii 6 ani. De cele mai multe ori sunt simptomatice prin fenomene de insuficienţă cardiacă, rareori fiind asimptomatice sau având ca primă manifestare moartea cardiacă subită prin aritmie malignă[4].

Teratoamele sunt, de cele mai multe ori, tumori de mari dimensiuni, multichistice, localizate, de obicei, la nivelul cordului drept, cu efect de masă, aspect ce poate fi evidenţiat ecografic. Se mai pot vizualiza revărsatul pericardic, ataşarea de aortă printr-un pedicul vascularizat şi multiple imagini hiperecogene intratumorale reprezentând calcificări[18]. Imagistica complementară prin CT şi RM se dovedeşte utilă în precizarea localizării, caracterizarea tipului de ţesut (ţesut adipos, glande sebacee, elemente chistice, calcificări) şi relaţia cu structurile adiacente[18].

Tratamentul este chirurgical, intervenţie mai dificilă în cazul celor intracardiace, localizate de obicei la nivelul septului interventricular, decât în cazul celor pericardice[4].

4. A. TUMORI CARDIACE MALIGNE PRIMARE

Sarcoamele cardiace primare reprezintă I% din sarcoamele de ţesuturi moi diagnosticate şi

reprezintă cele mai frecvente tumori cardiace maligne. Dintre acestea, angiosarcomul este cel mai des întâlnit[1].

Angiosarcomul se dezvoltă cel mai adesea în atriul drept, lângă vena cavă inferioară[5]. Simptomul cel mai frecvent de prezentare este durerea toracică. Alte simptome sunt dispneea, manifestări de insuficienţă cardiacă dreaptă, aritmii supraventriculare, tamponada, semne generale de impregnare neoplazică sau tumora poate fi asimptomatică mult timp. Ecografic, angiosarcomul apare ca o masă hiperecogenă, nodulară sau lobulată localizată în atriul drept[5]. Se însoţeşte frecvent de efuziune pericardică sau invazie pericardică. Investigarea prin CT sau RM poate arăta, în plus, arii de necroză sau hemoragie intratumorală care, însoţite de efuziune pericardică, sunt înalt sugestive pentru angiosarcom[5]. Tumora are prognostic prost, pacienţii prezentând adesea metastaze la momentul diagnosticului (plămân, ficat)[5]. Tratamentul constă în rezecţie chirurgicală, radioterapie şi eventual chimioterapie. Rareori se obţine excizia completă şi apar frecvent recurenţe. Sunt raportate cazuri în care s-a efectuat inclusiv transplant cardiac, fără impact asupra prognosticul pe termen lung[4].

Rabdomiosarcomul este cea mai frecventă tumoră cardiacă malignă a copilului[1, 5]. Se poate localiza la nivelul oricărei cavităţi cardiace şi este sarcomul care afectează cel mai frecvent valvele cardiace[4]. Clinic, pot fi prezente semne de insuficienţă cardiacă, aritmii, sufluri cardiace, semne de impregnare neoplazică. Poate fi obiectivat ecocardiografic, evaluarea prin CT şi RM aducând informaţii suplimentare legate de extinderea tumorii[5]. Are o creştere rapidă, cu invazie pericardică şi cu prognostic prost[6]. Tratamentul este chirurgical, deşi uneori doar în scop paleativ pentru îndepărtarea obstrucţiei, excizia completă fiind extrem de dificilă, ajutată de chimioterapie şi radioterapie. Prognosticul este extrem de rezervat, supravieţuirea de la diagnostic fiind în medie de 12 luni[4]. Transplantul cardiac intră în discuţie în absenţa metastazelor[5].

Leiomiosarcomul este o tumoră cardiacă rară, care apare cu predilecţie la nivelul atriului stâng (peretele posterior) şi invadează frecvent venele pulmonare şi valva mitrală, dar se poate localiza şi la nivelul celorlalte cavităţi, afectând inclusiv valva pulmonară şi trunchiul arterei pulmonare. Dispneea este cel mai frecvent simptom, dar mai poate fi simptomatic şi prin durere toracică, tuse, aritmii atriale sau hemoptizii[4]. Tratamentul constă în excizie chirurgicală, aproape întotdeauna incompletă, chimioterapie şi radioterapie cu scop paleativ[4].

Fibrosarcomul este o tumoră malignă compusă din fibroblaste şi o cantitate variabilă de colagen. **Mixosarcomul** este denumirea dată fibrosarcomului cu stromă mixoidă în exces, însă nu este considerat varianta malignă a mixomului[4].

Fibrosarcomul se localizează cel mai frecvent la nivelul atriului stâng, dar poate infiltra şi pericardul, mimând mezoteliomul. Afectând în special cordul stâng, semnele şi simptomele sunt date de obstrucţii la acest nivel: dispnee, congestie pulmonară. Rar se prezintă cu metastaze ce afectează plămânii, ganglionii limfatici, pielea sau rinichii. Tratamentul este chirurgical asociat cu chimioterapie şi radioterapie, iar prognosticul este extrem de rezervat[4].

Limfomul cardiac primar este o tumoră rară, reprezentând aproximativ 1,3% din totalul tumorilor cardiace şi 0,5% din totalul limfoamelor extraganglionare[19]. Deşi s-au raportat cazuri de limfom cardiac primar la pacienţii imunosupresaţi, acest tip de tumoră apare cu predilecţie la pacienţii imunocompetenţi[4].

Simptomatologia în cazul acestui tip de tumoră este nespecifică. Se poate manifesta prin aritmii cardiace, sincopă, sindrom de venă cavă superioară, insuficienţă respiratorie sau sub forma unei cardiomiopatii restrictive. Cele mai frecvente simptome sunt: dispneea, febra, transpiraţiile, scăderea ponderală, durerea toracică, simptomele de insuficienţă cardiacă[19]. Afectează mai frecvent cordul drept, dar s-au raportat, de asemenea, cazuri de afectare exclusivă de cord stâng[19].

Imagistic (ecografic, CT, RM), limfomul cardiac poate apărea sub formă de masă intramiocardică nodulară, circumscrisă sau sub formă infiltrativă, nedefinită ce se poate caracteriza cel mai bine prin RM. Uneori, se poate însoţi de revărsat pericardic sau, în unele cazuri, pericardita poate fi singura formă de manifestare[4].

Diagnosticul poate fi pus fie prin puncţie pericardică (atunci când există revărsat pericardic) sau prin puncţie-biopsie tumorală prin toracotomie sau, mai puţin invaziv, prin puncţie ghidată ecografic[4].

Tratamentul este combinat - excizie chirurgicală şi chimioterapie[19]. Momentul diagnosticului este de mare importanţă în evaluarea prognosticului acestor pacienţi, 60% dintre pacienţi decedând în aproximativ 2 luni de la momentul diagnosticului. Iniţierea promptă a regimului chimioterapic cu antracicline a dus la rezoluţia completă în aproximativ 60% din cazurile tratate[4].

Mezoteliomul malign pericardic este o tumoră rară, pe locul trei ca frecvenţă în rândul tumorilor cardiace maligne, după angiosarcom şi rabdomiosarcom. Cel mai frecvent, mezoteliomul apare la nivelul pleurei sau peritoneului, doar în 1-2% din cazuri afectând pericardul sau tunica vaginalis testiculară[20].

Debutul simptomelor este insidios şi se caracterizează prin tuse, dispnee, ortopnee, durere toracică şi, uneori, puls paradoxal, acompaniate de simptome generale ca febră, fatigabilitate, scădere în greutate sau transpiraţii. De obicei, pacienţii cu mezoteliom pericardic se prezintă cu simptomatologie de pericardită constrictivă, tamponadă cardiacă sau insuficienţă cardiacă. Metastazele sunt de obicei prezente la 25-45% dintre aceşti pacienţi şi se localizează, de regulă, la nivelul ganglionilor limfatici regionali, plămânilor şi rinichilor[20].

Diagnosticul mezoteliomului pericardic este, de obicei, tardiv. Radiografia toracică poate evidenţia un cord global mărit, sugestiv pentru revărsat pericardic sau mediastin lărgit nespecific. Ecocardiografic se poate remarca îngroşare pericardică focală sau difuză şi/sau revărsat pericardic în cantitate variabilă. Investigarea suplimentară prin CT sau RM este necesară pentru precizarea localizării, dimensiunii tumorale şi extensiei locale şi la distanţă. De asemenea, ecografia şi CT se pot dovedi utile în ghidarea puncţiei-biopsie. Imagistica prin PET/CT se poate dovedi folositoare pentru stabilirea diagnosticului de malignitate în cazul unei mase pericardice[20].

Tratamentul constă în excizie chirurgicală. Dată fiind dificultatea exiciziei tumorale complete, de cele mai multe ori se recurge la o abordare paleativă combinată chirurgicală, chimioterapică şi radioterapică, supravieţuirea fiind în medie de 6 luni de la diagnostic[20]_

4. B. TUMORI CARDIACE SECUNDARE (METASTATICE)

Incidenţa tumorilor cardiace secundare la autopsie variază între 1,7% şi 14% la pacienţii neoplazici, respectiv 0,7% - 3,5% în populaţia generală. Metastazele pericardice sunt cele mai frecvente, urmate de cele epicardice, miocardice şi endocardice[1].

Metastazele cardiace pot apărea prin extensie directă de la tumorile mediastinale, prin diseminare hematogenă sau limfatică, prin invazie directă intracavitară prin vena cavă inferioară sau venele pulmonare[4]. Pericardul este cel mai adesea implicat din cauza invaziei directe de la tumorile pulmonare sau mamare, în timp ce prin vena cavă inferioară se extind către atriul drept tumorile abdominale şi pelvine, tumorile renale fiind pe primul loc[1]. Pe cale hematogenă se extind cel mai frecvent melanomul, tumorile renale, sarcoamele, iar tumorile epiteliale se extind cel mai frecvent pe cale limfatică[4].

Tumorile cardiace metastatice afectează cordul drept în 20-30% din cazuri, cordul stâng în 10-33% din cazuri, în restul cazurilor invazia fiind difuză, bilaterală[4].

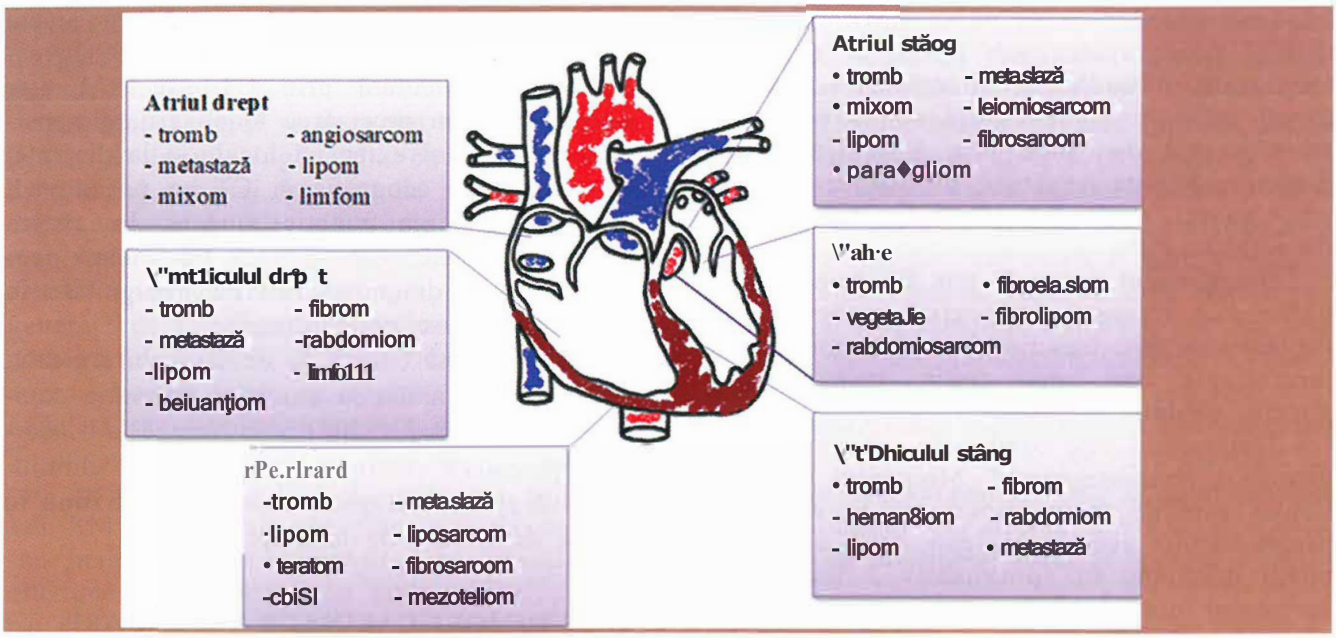


Figura 1. - Localizarea diferitelor tipuri de formaţiuni intracardiace.

La bărbaţi, tumorile metastatice cardiace sunt date, în primul rând, de tumorile pulmonare, urmate de cele esofagiene şi limfoame, în timp ce la femei, pe primul loc sunt situate, de asemenea, tumorile pulmonare, urmate de limfoame şi tumori mamare[1].

Simptomatologia este diversă şi cuprinde, pe lângă manifestările tipice tumorii primare, şi simptome cardiace date de localizarea şi gradul de extensie al tumorii metastatice cardiace: dispnee, aritmii cardiace, sincope, durere toracică, sindrom de venă cavă superioară etc1.

Ecografia cardiacă este prima metodă imagistică de diagnosticare a metastazelor cardiace, dar sunt necesare investigaţii imagistice complementare pentru caracterizarea şi evaluarea extensiei tumoraJe6.

Tratamentul tumorilor cardiace metastatice este, de cele mai multe ori, paleativ şi constă în chimioterapie şi radioterapie paleativă, rezecţia chirurgicală nefiind posibilă în cele mai multe dintre cazuri. Prognosticul este prost la aceşti pacienţii, la peste jumătate dintre ei înregistrându-se decesul în primul an[1].

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Cele 3 entităţi patologice principale ce pot constitui mase intracardiace şi al căror diagnostic este foarte important pentru stabilirea conduitei terapeutice adecvate sunt *tumorile cardiace, trombii şi vegetaţiile.* Contextul clinic şi metodele imagistice (de cele mai multe ori doar ecografia cardiacă) sunt relevante în efectuarea diagnosticului diferenţial. Există însă şi alte structuri cardiace sau situaţii patologice ce pretează la diagnostic diferenţial cu tumorile cardiace. Aceste condiţii sunt sintetizate în Tabelul 3, în funcţie de localizarea predilectă.

CONSIDERAŢU TERAPEUTICE

Succesul în abordarea terapeutică a unei tumori cardiace constă în diagnosticarea într-o fază incipientă şi tratamentul prompt. Progresele imagistice din ultimii ani au dus la creşterea ratei de diagnostic incidental al unei tumori cardiace, însă prezentarea pacienţilor

TABELUL 3. **Structuri cardiace ce pot fi confundate ca tumori cardiace** (adaptare după 7)

Ventriculul stâng	**Ventriculul drept**
- mușchi papilari proeminenți sau calcificați - cordaje aberante - calcificare de inel mitral - trabeculații apicale - cardiomiopatie hipertrofică forma apicală - tromb	- bandă moderatoare - mușchi papilari proeminenți - catetere/electrozi pacemaker
Atriul stâng	**Atriul drept**
- tromb - cordaje - dilatare de sinus coronar - anevrism de sept interatrial	- crista terminalis - valva lui Eustachio - rețeaua Chiari - hipertrofie lipomatoasă de sept interatrial - catetere/electrozi pacemaker
Pericard	**Valve**
- chist pericardic - grăsime pericardică - depozite de fibrină	- vegetații - nodulii lui Arantius - excrescențe Lambl

odată cu apariția simptomelor este în continuare destul de tardivă. Actualmente, imagistica se canalizează pe identificarea unor metode de creștere a acurateții diagnosticului diferențial dintre tumorile benigne și cele maligne, utilizarea PET fiind una dintre metodele intens studiate recent. În continuare, pentru diagnosticul de certitudine este nevoie de examinarea histopatologică, iar metoda mai puțin invazivă, de biopsie transvenoasă sub ghidaj ecografic, se efectuează în puține centre[1].

Tratamentul tumorilor cardiace *primare* benigne este, în esență, cel chirurgical, în cazul tuturor pacienților simptomatici și, în anumite cazuri, chiar în absența simptomelor (mixoame, fibroelastoame papilare mari sau mobile, fibroame). În cazul pacienților cu tumori cardiace primare maligne, terapia include chirurgia, radio- și chimioterapia. În absența metastazelor, chirurgia poate fi curativă. Pentru tumorile nerezecabile și cele cu metastaze, se poate apela la radio- și chimioterapie[1].

Tratamentul tumorilor cardiace *secundare* este, de regulă, paleativ și simptomatic, se utilizează proceduri chirugicale, chimio- și radioterapia.

Transplantul cardiac intră în discuție la pacienții cu tumori inoperabile benigne sau maligne[1].

Trebuie avut în vedere că abordarea pacienților cu tumori cardiace este complexă și necesită o echipă multidisciplinară formată din cardiolog, oncolog, radioterapeut și chirurg cardiac.

BIBLIOGRAFIE

1. Lenihan DJ, Yusuf SW. Tumors affecting the Cardiovascular System in: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease. Tenth edition, Elsevier Saunders 2015, p 1863-1875.
2. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M et al. Cardiac sarcomas: an update. J Thorac Oncol. 201 O; 5: 1483-9.
3. Paraskevaidis IA, Michalakeas CA, Papadopoulos CH et al. Cardiac tumors. ISRN Oncol. 2011; 2011: 208929.
4. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004, p 251-290.
5. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie, Ediția a II-a, Editura Academiei Române 2017, p 921-933.
6. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. Echo Res Pract. 2016; 3: R65-R77.
7. Peters PJ, Reinhardt S. The echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review. J Am Soc Echocardiogr. 2006; 19:230-40.
8. Zaragoza-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. Echocardiography. 2012;29:207-19.
9. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. J Am Coli Cardio!. 2004;43: 1412-9.

10. Ganame J, D'hooge J, Mertens L. Different deformation patterns in intracardiac tumors. Eur J Echocardiogr. 2005;6:461-4.
11. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK et al. Cardiac masses on cardiac CT: a review. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2014; 7: 9281.
12. Motwani M, Kidambi A, Herzog BA et al. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinica! applications. Radiology. 2013 ;268:26-43.
13. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO classification of tumors of the heart and pericardium. J Thorac Oncol. 2016; ll :441-52.
14. Sydow K, Willems S, Reichenspurner H et al. Pappilary fibroelastoma of the heart. Thorac Cardiovasc Surg. 2008;56:9-13.
15. Burke A, Virmani R. Pediatric heart tumors. Cardiovasc Pathol. 2008; 17: 193-8.
16. Yadav PK, Baquero GA, Malysz J et al. Cardiac paraganglioma. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:851-856.
17. Tahir M, Noor SJ, Herle A et al. Right atrial paraganglioma. A rare primary cardiac neoplasm as a cause of chest pain. Tex Heart lnst J. 2009; 36: 594-597.
18. Cohen RA, Loarte P, Navarro V et al. Mature cardiac teratoma in an adult. Cardial Res. 2012 Jun; 3(3): 97-99.
19. Jonavicius K, Salcius K, Meskauskas R et al. Primary cardiac lymphoma: two cases and a review of literature. J Cardiothorac Surg. 2015; 10: 138.
20. Godar M, Liu J, Zhand P et al. Primary pericardial mesothelioma: a rare entity. Case Rep Oncol Med. 2013; 2013: 283601.

CAPITOLUL

34

Hipertensiunea pulmonară

Definiţie şi clasificare 697
Epidemiologie 699
Etiopatogenie; genetică; factori de risc 700
Mecanisme adaptative la nivelul cordului drept 702
Diagnostic 703
Stratificarea riscului şi prognostic 711
Tratament 711
Bibliografie 723

DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este definită prin creşterea presiunii arteriale pulmonare (PAP) medii 25 mmHg în repaus, determinată invaziv prin cateterism cardiac drept[1]. Recent, s-a propus modificarea acestei definiţii prin scăderea valorii-prag de definiţie a HTP la >20 mmHg,[2] ţinând cont de analiza datelor de cateterism provenite de la persoane sănătoase care au identificat o valoare a PAP medii în repaus de 14 ± 3,3 mmHg, cu limita superioară a normalului de 20 mmHg, indiferent de sex şi etnie şi uşor influenţată de vârstă şi postură[2].

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) se caracterizează prin prezenţa HTP de tip precapilar, definită prin PAP medie 25 mmHg[1] (>20 mmHg)[2], presiunea capilară blocată (PCB) :Sl 5 mmHg şi rezistenţele vasculare pulmonare (RVP) >3 unităţi Wood (uW)1 (3 uW)2, în absenţa altor cauze de HTP precapilară, precum afecţiunile respiratorii, HTP tromboembolică cronică sau HTP multifactorială [1].

În clasificarea clinică a HTP, condiţiile clinice asociate cu HTP sunt grupate în 5 categorii în funcţie de caracteristicile morfopatologice, fiziopatologice şi terapeutice asemănătoare. Tabelul 1 cuprinde versiunea clasificării clinice stabilită de consensul experţilor în cadrul celui de-al 5-lea Simpozion Mondial asupra HTP din 2013 (Nice) şi inclusă în actualul Ghid European de management al HTP (2015). În 2018, în cadrul celui de-al 6-lea Simpozion Mondial asupra HTP (Nice, Franţa), au fost propuse o serie de modificări ale acestei clasificări, prin includerea în grupul clinic 1, al HTAP, a trei categorii: HTAP la pacienţii responderi pe termen lung la blocantele canalelor de calciu (subgrupul 1.5), HTAP cu caracteristici certe de afectare venoasă sau capilară (boala venooclu zivă pulmonară/hemangiomatoza capilară pulmonară) (subgrupul 1.6) şi HTP persistentă a nou-născutului (subgrupul 1.7), eliminând categoriile distincte 1' şi I"[2].

Foarte utilă din punct de vedere clinic pentru aprecierea severităţii bolii este şi *clasificarea funcţională a HTP,* ce corespunde clasificării NYHA pentru insuficienţa cardiacă (Tabelul 2).

TABELUL I. **Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare - Nice 2013** (modificat după 2)

1. **Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP)**
1.1 HTAP idiopatică
1.2 HTAP ereditară
1.3 HTAP asociată consumului de medicamente şi toxine
1.4 HTAP asociată cu:
1.4.1 Boli de ţesut conjunctiv
1.4.2 Infecţie HIV
1.4.3 Hipertensiune portală
1.4.4 Boli cardiace congenitale
1.4.5 Schistosomiază
1.5 HTAP la pacienţii responderi pe termen lung la blocantele canalelor de calciu
1.6 HTAP cu caracteristici certe de afectare venoasă sau capilară (boala venoocluzivă pulmonară/hemangiomatoza capilară pulmonară)
1.7 HTP persistentă a nou-născutului
2. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor cordului stâng
2.1 Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng
2.2 Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng
2.3 Valvulopatiile cordului stâng
2.4 Afecţiuni cardiovasculare congenitale/dobândite ce determină HTP postcapilară (stenoze ale venelor pulmonare, cor triatriatum, drenaj venos pulmonar aberant total cu obstrucţie, coarctaţie de aortă)
3. Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor pulmonare şi/sau hipoxiei
3.1 Bolile pulmonare obstructive
3.2 Bolile pulmonare restrictive
3.3 Alte boli pulmonare cu disfuncţie ventilatorie mixtă restrictivă şi obstructivă
3.4 Hipoxia în absenţa bolii pulmonare
3.7 Anomalii de dezvoltare a plamânilor
4. Hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică şi alte obstrucţii ale arterelor pulmonare
4.1 Hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică
4.2 Alte obstrucţii ale arterelor pulmonare
4.2.1 Sarcom sau angiosarcom
4.2.2 Alte tumori maligne (carcinom renal, carcinom uterin, tumori testiculare)
4.2.3 Tumori benigne (leiomiom uterin)
4.2.4 Arterite (în absenţa bolilor de ţesut conjunctiv)
4.2.5 Stenoze congenitale ale arterelor pulmonare
4.2.5 Parazitoze (hidatidoză)
5. Hipertensiunea pulmonară cu mecanisme neclare şi/sau multifactoriale
5.1 Boli hematologice (anemie hemolitică cronică, sindroame mieloproliferative)
5.2 Boli sistemice şi metabolice (histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, boala Gaucher, glicogenoze, neurofibromatoză, sarcoidoză)
5.3 Altele: boală renală cronică (cu/fără dializă), mediastinita fibrozantă
5.4 Boli cardiace congenitale complexe (hipertensiune pulmonară segmentală, ventricul unic operat/neoperat, sindrom Scimitar)

BMPR2, bone morphogenetic protein receptor tip 2; *EIF2AK4,* eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4

TABEL UL 2. **Clasificarea funcţională a hipertensiunii pulmonare (OMS/NYHA)** (modificat după I - anexa online)

Clasa	Descriere
I	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară la care nu există o limitare a capacităţii de efort; activitatea fizică obişnuită nu determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă.
Ii	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare uşoară a capacităţii de efort; nu există simptomatologie de repaus, iar activitatea fizică obişnuită determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă.
III	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară la care există o limitare marcată a capacităţii de efort; nu există simptomatologie de repaus, iar activitatea fizică mai mică decât obişnuită determină dispnee, fatigabilitate, durere toracică sau presincopă.
IV	Pacienţi cu hipertensiune pulmonară care nu sunt capabili să efectueze activitate fizică şi care pot avea semne de insuficienţă cardiacă dreaptă în repaus; dispneea şi/sau fatigabilitatea pot să fie prezente în repaus şi sunt crescute de orice activitate fizică.

O a treia clasificare, *clasificarea hemodinamică a HTP,* reflectă variabilitatea parametrilor hemodinamici în diferitele categorii de HTP şi include:

• HTP pre-capilară: PAPm 25 mmHg[1] (>20 mmHg)[2], PCB S:15 mmHg şi (RVP) >3 unităţi Wood (uW)[1] (3 uW)[2]. Corespunde grupurilor clinice 1, 3, 4, 5[1].

• HTP post-capilară: PAPm 25 mmHg[1] (>20 mmHg)[2] şi PCB > 15 mmHg. Corespunde grupurilor clinice 2 şi 5. La rândul său, în funcţie de gradientul diastolic pulmonar (GDP), HTP post-capilară poate fi izolată post-capilară (GTP <7 mmHg şi/sau RVP S3 uW) sau combinată pre- şi post-capilară (GTP 7 mmHg şi/sau RVP >3uW)[1]. Propunerea de modificare din 2018 prevede drept criteriu obligatoriu valoarea RVP (<3 uW în forma izolată post-capilară şi 3 uW în forma combinată pre- şi postcapilară), fără a mai lua în considerare gradientul diastolic transpulmonar[2].

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţa HTAP este de 1, 1-7,6 cazuri la un milion de persoane adulte/an, iar prevalenţa de 6,6-26 cazuri la un milion persoane adulte în ţările dezvoltate[3]. Date din registre recente comunică, pentru Europa, incidenţa HTAP la 2,4 cazuri/milion persoane adulte/an şi prevalenţa HTAP şi respectiv a HTAP idiopatice (HTAPI) la 15 cazuri şi respectiv 5,9 cazuri la un milion persoane adulte[1]. În registrul francez, 39,2% dintre pacienţi au HTAPI şi 3,9% HTAP ereditară[1]; în ceea ce priveşte distribuţia în funcţie de sexul pacienţilor, raportul femei/bărbaţi este de 1,7 - 3,5, dar supravieţuirea este mai mare la femei[3].

În primul registru american din 1981, vârsta medie a pacienţilor cu HTAPI era de 36 ani; în prezent, HTAP este mai frecvent diagnosticată la vârstnici, în registrele actuale vârsta medie la diagnostic fiind de 50-65 ani[1]. Vârsta avansată a fost identificată drept factor independent de risc de mortalitate la pacienţii cu HTAP. În ţările în curs de dezvoltare, însă, vârsta medie a pacienţilor cu HTAP este sub 40 ani[3].

În majoritatea registrelor americane şi europene, HTAPI este cea mai frecventă formă de HTAP (50-60% din totalitatea cazurilor), urmată de HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv (15,3% în registrul francez), HTAP asociată bolilor cardiace congenitale (25 cazuri la un milion de persoane din populaţia generală), HTP portopulmonară (10,4% în registrul francez), HTAP asociată consumului de anorexigene; HTAP asociată infecţiei HIV[1, 3].

HTP asociată bolilor de cord stâng se întâlneşte la 60% dintre pacienţii cu disfuncţie sistolică severă de ventricul stâng şi 70% dintre cei cu disfuncţie diastolică de ventricul stâng. Toţi pacienţii cu valvulopatii mitrale

severe simptomatice şi 65% dintre pacienţii cu stenoză aortică strânsă simptomatică au HTP[1].

Dintre afecţiunile respiratorii, în stadiile avansate ale BPOC, HTP are o prevalenţă crescută (18-50%), deşi în general valorile presiunilor pulmonare nu sunt sever crescute[3], iar în fibroza interstiţială pulmonară are o prevalenţă între 32-39%[1], 3_ HTP hipoxică de altitudine se întâlneşte la 5% dintre rezidenţii la altitudinea de 3000-5000 m şi 27% dintre cei care locu-iese la 4500-5000 m[2].

Prevalenţa şi incidenţa HTP cronice tromboembolice sunt dificil de estimat la nivel global din cauza intervenţiilor chirurgicale curative în multe cazuri, incidenţa fiind considerată de 3-30 cazuri la un milion de persoane din populaţia generală anual4. Aproximativ 0,5-2% dintre supravieţuitorii unui episod acut de tromboembolism pulmonar dezvoltă HTP cronică tromboembolică[1], dar 25% dintre pacienţii cu HTP cronică tromboembolică nu au antecedente de tromboembolism acut[3], [4].

ETIOPATOGENIE; GENETICĂ; FACTORI DE RISC

Etiopatogenia HTP este complexă şi insuficient elucidată în prezent, incluzând atât factori genetici, cât şi factori de mediu care afectează structura şi funcţia circulaţiei pulmonare. Boala pulmonară vasculară este determinată de interacţiunea dintre o condiţie predispozantă şi unul sau mai mulţi stimuli, concept numit drept „multiple-hit hypothesis"5. Un substrat genetic se poate asocia cu o condiţie genetică suplimentară (fie mutaţie, fie polimorfism), cu o afecţiune coexistentă sau cu o expunere la factorii de mediu. Combinaţia factorilor permisivi şi declanşatori activează o serie de mecanisme ce determină diferite grade de vasoconstricţie, remodelare proliferativă şi obstructivă a circulaţiei pulmonare, un status protrombotic şi inflamator ce au ca rezultat în final apariţia HTP6.

Din punct de vedere morfopatologie, în diversele grupuri clinice de HTP se descriu caracteristici diferite. În HTAP, sunt afectate în special arterele pulmonare distale (cu diametrul între 70 şi 500 μm) şi leziunile caracteristice sunt hipertrofia mediei, proliferarea şi fibroza intimei, îngroşarea adventicei cu infiltrate inflamatorii perivasculare, leziuni plexiforme şi trombotice[7]. În boala venooclu zivă pulmonară, sunt afectate venele septale şi venulele preseptale şi leziuni le caracteristice sunt leziuni fibrotice ocluzive, muscularizarea venelor, proliferarea capilarelor, edem pulmonar, hemoragii alveolare oculte, dilatarea vaselor limfatice şi adenopatii, infiltrate inflamatorii şi leziuni ale arteriolelor pulmonare de tip hipertrofia mediei, fibroza intimei şi rar leziuni complexe[7]. În HTP asociată bolilor de cord stâng, se remarcă în principal dilatarea venelor şi capilarelor pulmonare, edem interstiţial şi alveolar, hemoragii alveolare, dilatarea vaselor limfatice şi adenopatii, dar pot fi afectate şi arteriolele pulmonare prin hipertrofia mediei şi fibroza intimei. În HTP asociată bolilor respiratorii şi/sau hipoxiei cronice, sunt afectate arterele pulmonare distale, cu hipertrofia mediei şi proliferarea intimei. În HTP cronică tromboembolică, se observă trombi organizaţi ataşaţi mediei arterelor elastice, care înlocuiesc intima şi devin obstructivi sau determină diverse grade de stenoze, benzi şi web-uri. În zonele vasculare ce nu sunt ocluzionate, se observă leziuni de arteriopatie similare celor descrise în HTAP. Se observă, de asemenea, colaterale din circulaţia sistemică ce perfuzează zonele distal de ocluziile complete[7].

Din punct de vedere patogenic, în apariţia HTP sunt implicate o serie de mecanisme moleculare şi celulare care determină un dezechilibru între vasoconstricţie şi vasodilataţie, proliferare celulară şi remodelarea peretelui arterial, apariţia trombozelor în situ. În vasoconstricţia pulmonară excesivă sunt implicate anomalii de funcţie sau expresie a canalelor de potasiu şi disfuncţia endotelială8. Disfuncţia endotelială din HTP se referă atât la afectarea

vasodilatației dependente de endoteliu în favoarea vasoconstricției prin modificarea producției de molecule vasodilatatoare precum oxidul nitric (NO) și prostaciclina și creșterea expresiei moleculelor vasoconstrictoare precum endotelina-1 și tromboxanul A2, cât și la reducerea proprietăților anticoagulante, producerea speciilor reactive de oxigen, creșterea expresiei de molecule de adeziune precum E-selectină, molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAMl), molecula de adeziune a celulelor vasculare 1 (VCAM 1) și eliberarea locală a diferitelor chemokine și citokine[9]. O serie de studii recente au demonstrat rolul în patobiologia HTP al mediatorilor de tip angiopoietine, serotonină, proteine morfogenice osoase *(bone morphogenetic proteins,* BMPs) și factori de creștere (factorul de creștere plachetar, PDGF; factorul de creștere al fibroblastelor, FGF; factorul de creștere epiderma!, EGF; superfamilia TGF- , *transforming growth Jactor-beta)8.* În plus, există dovezi ale rolului afectării metabolismului și funcției mitocondriale în diferite tipuri celulare și ale existenței diferitelor tipuri de microARN ce ar putea constitui ținte terapeutice potențiale în HTAP[8]. Printre posibilele surse de injurie endotelială care inițiază și perpetuează procesul de remodelare vasculară la persoanele susceptibile se numără stresul de forfecare determinat de creșterile presionale sau de flux, toxinele, medicamentele și hipoxia cronică[9]. Proteoliza anormală a matricei extracelulare, autoimunitatea, inflamația, afectarea metabolismului și funcției mitocondriale sunt, de asemenea, implicate în remodelarea vasculară pulmonară în HTP, proces care afectează toate cele trei straturi ale peretelui arterial (intima, media și adventicea) și toate tipurile de celule (endoteliale, musculare netede, fibroblaste), precum și celulele inflamatorii și plachete\e[8].

BAZELE GENETICE

HTAP apare la pacienții care prezintă o predispoziție genetică în urma expunerii la o serie de factori declanșatori. Această predispoziție a fost remarcată datorită existenței unei heterogenități a reactivității vasculare pulmonare care se manifestă în diferite condiții și care explică apariția edemului pulmonar în urma expunerii la altitudine la o proporție redusă dintre persoanele expuse sau severitatea diferită a HTP la persoanele cu defecte septale ventriculare de dimensiuni comparabile. Este de presupus că există un substrat genetic care determină reactivitatea vasculară pulmonară diferită[3].

Termenul de HTAP ereditară include două forme de HTAP: forma *familială,* în care doi sau mai mulți membri ai unei familii au HTP și HTAP forma *sporadică,* în care una dintre mutațiile genetice dovedite a determina HTAP familială este descoperită la un singur membru al unei familii. Cele mai multe cazuri de HTAP ereditară (75%) se datorează unei mutații în gena BMPR2 *(bone morphogenetic protein receptor 2),* situată la nivelul cromozomului 2q3 l-32, ce codifică sinteza receptorului de tip 2 al proteinei morfogenice osoase, receptor membranar din familia TGF- *(trans-Jorming growth Jactor-/3).* Defectele *BMPR2* contribuie la proliferarea celulelor endoteliale, hipertrofia celulelor musculare netede și acumularea fibroblaștilor[3]. În prezent, aproximativ 70-80% dintre familiile cu HTAP și 10-20% dintre cazurile de HTAP idiopatică prezintă mutații în gena *BMPR2*[9]. Cazurile de HTAP ereditară în care există o mutație a genei BMPR2 se caracterizează prin apariția bolii la vârstă mai tânără, printr-un fenotip clinic și hemodinamic mai sever la momentul diagnosticului (rezistențe vasculare pulmonare mai mari, index cardiac mai scăzut, răspuns mai redus la testarea vasoreactivității) și prin progresia mai rapidă către deces sau transplantul pulmonar[9].

În cazurile de HTAP ereditară asociate telangiectaziei hemoragice ereditare (sindrom Osler-Weber-Rendu) au fost identificate mutații în gene ce codifică alți membri ai acestei superfamilii de receptori membranari: genele *ACVRLJ* și *ENG* (endoglina)[9]. Alte mutații

genetice responsabile de apariţia HTAP ereditare descrise până în prezent sunt: gena *SMAD9 (bone morphogenetic protein-responsive gene), CAV-I (caveolin-1), KCNK3* (ce codifică un canal de potasiu pH-sensibil), *TBX4; ATPl3A3; GDF2; SOXl7; AQPI* şi, cu nivel mai mic de evidenţă, *SMAD4; SMADI; KLF2; BMPRIB* (gena receptorului de tip I al BMP); *KCNA59.*

Au fost identificate mutaţii recesive în gena *EIF2AK4* asociate cu boala veno-ocluzivă pulmonară la 100% dintre cazurile familiale şi la 25% din cazurile sporadice de boală veno-ocluzivă/hemangiomatoză capilară pulmonară[10], astfel că identificarea unei mutaţii bialelice *EJF2AK4* este diagnostică, fără să necesite confirmare histologică[1].

FACTORII DE RISC

Factorii de risc pentru apanţia HTAP (Tabelul 3) sunt reprezentaţi de factorii sau condiţiile despre care se suspicionează că joacă un rol predispozant sau facilitant în apariţia bolii. Pe lângă agenţii anorexigeni de tipul aminorex, fenfluramină şi dexfenfluramină despre care există dovezi din serii de cazuri că determină HTP, similară sub aspect patologic şi clinic cu HTAP idiopatică, în ultimii ani sunt comunicate cazuri de apariţie a HTAP la pacienţi trataţi cu inhibitori de tirozin kinază (dasatinib, bosutinib), antivirale directe noi utilizate pentru tratamentul hepatitei C (sofosbuvir) sau terapii utilizate în bolile autoimune reumatismale (leflunomidă)[2].

MECANISME ADAPTATIVE LA NIVELUL CORDULUI DREPT

În mod fiziologic, postsarcina ventriculului drept (VD) este aproximativ 25% din cea a ventriculului stâng (VS); de aceea, grosimea peretelui VD este mult mai mică, ceea ce face ca acesta să fie mai compliant şi să se adapteze mai bine decât VS suprasarcinii de volum[2]. Circulaţia pulmonară normală se caracterizează prin flux mare şi rezistenţă scăzută şi are capacitatea să se dilate şi să recruteze teritorii vasculare noi, pentru a se adapta la creşterea de flux. Aceste două mecanisme adaptative previn creşterea marcată a presiunii arteriale pulmonare, chiar în condiţiile creşterii fluxului sanguin pulmonar de 3-5 ori.

TABELUL 3. **Factorii de risc şi condiţiile asociate hipertensiunii pulmonare arteriale** (modificat după 2)

I. Siguri	2. Posibili
Aminorex	Cocaină
Fenfluramină	Fenilpropanolamină
Dexfenfluramină	L-triptofan
Benfluorex	Metamfetamine St. John's Wort*
Metamfetamine	Amfetamine
Dasatinib	Interferon a şi l3
Ulei de rapiţă toxic	Agenţi alkilanţi
	Bosutinib
	Antivirale directe virus hepatitic C
	Leflunomidă
	Indirubină

*St. John's Wort, o variantă a plantei sunătoare.

În condiţiile creşterii gradate a presiunilor în circulaţia pulmonară, ca în cazul HTAP idiopatice, VD se adaptează prin creşterea grosimii parietale prin formare de sarcomere noi dispuse în paralel. Hipertrofia ventriculară dreaptă duce, într-o primă etapă, la normalizarea stresului parietal, conform legii lui Laplace, menţinând iniţial performanţa contractilă dreaptă şi debitul cardiac normal în repaus, fără o creştere corespunzătoare la efort a acestuia, în pofida creşterii presiunii de umplere a VD. În timp, acest mecanism adaptativ este depăşit şi apar dilatarea VD şi disfuncţia contractilă, cu o creştere a stresului parietal ce stimulează accentuarea hipertrofiei, modificările continuând într-un cerc vicios al alterării contracţiei VD[11]. În condiţiile persistenţei HTP sau în condiţii de creştere acută de presiune arterială pulmonară, are loc decompensarea VD, însoţită de pierderea capacităţii sale de a contribui la

menţinerea debitului cardiac, ce va scădea. În plus, se poate produce ischemie ventriculară dreaptă, ca urmare a creşterii tensiunii parietale şi a frecvenţei cardiace şi a scăderii presiunii de perfuzie a arterei coronare drepte. Apariţia disfuncţiei VD conduce la creşterea progresivă a presiunilor diastolice în cordul drept şi la apariţia insuficienţei tricuspidiene şi a stazei venoase sistemice[3].

Adaptarea şi remodelarea VD în HTAP este un proces complex influenţat nu doar de severitatea bolii vasculare pulmonare, ci şi de interacţiunea dintre activarea neurohormonală, perfuzia coronariană şi metabolismul miocardic. În plus, momentul debutului HTP, etiologia acesteia şi factori genetici şi epigenetici inco plet cunoscuţi pot contribui la adaptarea VD. In funcţie de caracteristicile moleculare, se descriu două forme de remodelare VD în HTAP: remodelare adaptativă şi maladaptativă. Remodelarea adaptativă se caracterizează printr-un patern de remodelare concentrică (raport masă-volum crescut) şi funcţie sistolică şi diastolică păstrate, aşa cum este remodelarea descrisă în cazul bolilor cardiace congenitale cu sindrom Eisenmenger. Remodelarea maladaptativă se asociază cu remodelare excentrică (dilatare VD cu raport masă-volum scăzut) şi disfuncţie sistolică şi diastolică VD şi caracterizează remodelarea VD la pacienţii cu HTAP idiopatică sau cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv. Asocierea regurgitării tricuspidiene prin dilatarea de inel determină în plus remodelare adversă şi scăderea rezervei de flux [11].

Suprasarcina de presiune în HTP este atât fixă, determinată de creşterea rezistenţei vasculare pulmonare, cât şi pulsatilă, determinată de rigiditatea arterei pulmonare. Există date care sugerează că suprasarcina cronică de presiune din HTAP se asociază cu scăderea performanţei ventriculare drepte în pofida creşterii contractilităţii miocardice a VD, paradox explicabil printr-o cuplare ventriculo-arterială dreaptă (exprimată prin raportul dintre elastanţa ventriculară şi elastanţa arterială) ineficientă! [1, 12].

DIAGNOSTIC

TABLOU CLINIC

Simptome. Debutul HTP poate fi insidios, intervalul dintre apariţia primului simptom şi stabilirea diagnosticului de HTP fiind de aproximativ 2 ani [13]. Dispneea este simptomul cel mai frecvent, apare precoce, survine iniţial la efort, este progresivă, evoluând până la dispnee de repaus. Dispneea este rezultatul scăderii transportului oxigenului datorită hipoxemiei şi debitului cardiac scăzut, scăderii capacităţii de difuziune a monoxidului de carbon, travaliului crescut al muşchilor respiratori[3]. Scăderea capacităţii de efort, fatigabilitate, slăbiciune, ameteti, tuse seacă sunt simptome care survin precoc în evoluţia bolii. În stadiile avansate de boală, pacienţii prezintă sincopă de efort ca urmare a incapacităţii VD de a-şi creşte debitul la efort, din cauza rezistenţei vasculare pulmonare constant crescute şi angină de efort ale cărei mecanisme pot fi ischemia relativă a VD prin diminuarea relativă a perfuziei coronariene a unui VD dilatat şi hipertrofiat şi prin reducerea debitului cardiac şi reducerea presiunii intraaortice; dilatarea dureroasă a arterei pulmonare în timpul creşterilor tranzitorii ale presiunii din artera pulmonară; compresia extrinsecă a trunchiului comun al arterei coronare stângi prin artera pulmonară dilatată [1]. Tot în stadiile avansate de boală se întâlnesc simptome de insuficienţă cardiacă dreaptă cu distensie abdominală, hepatalgii şi edeme periferice. Alte simptome întâlnite în HTP pot fi hemoptizii (prin ruptura colateralelor bronşice hipertrofiate), disfonia (prin compresia nervului laringeu recurent de către artera pulmonară dilatată), wheezing (prin compresia căilor aeriene mari), moartea subită (poate fi prima manifestare a HTP). Dilatarea semnificativă a arterei pulmonare poate determina disecţia sau ruptura acesteia cu semne clinice de tamponadă cardiacă [1].

Examenul fizic poate fi nespecific sau poate evidenţia semne tipice de HTP: accen-

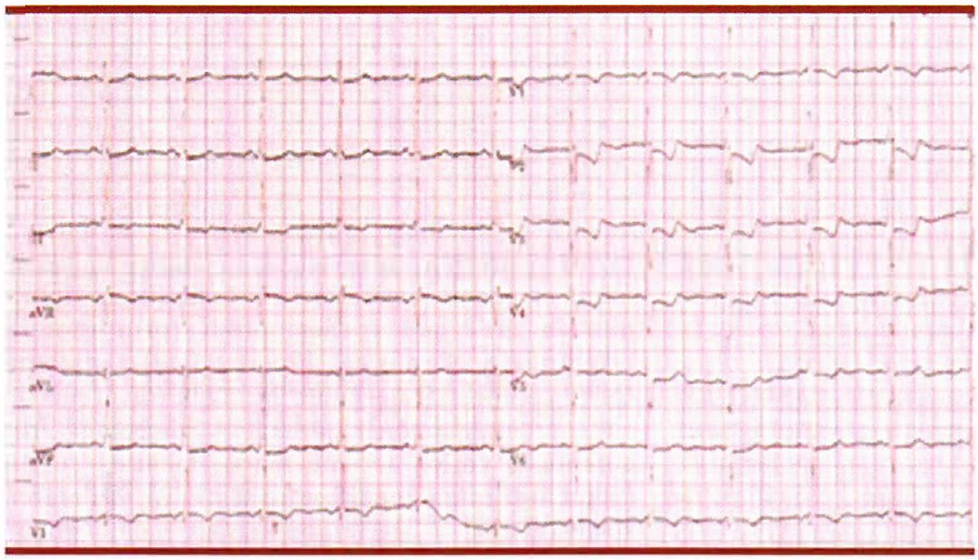
tuarea componentei pulmonare P2 şi/sau dedublarea zgomotului 2, clic de ejecţie şi suflu sistolic de ejecţie în aria pulmonarei; galop presistolic (zgomot 4) de VD, pulsaţie sistolică în spaţiul II intercostal stâng parasternal (produsă de artera pulmonară dilatată, în tensiune). În stadii avansate de boală, se remarcă semne de HTP severă: unde „v" proeminente la nivelul pulsului venos jugular datorită regurgitării tricuspidiene, pulsaţie parasternală stângă sau subxifoidiană (determinată de hipertrofia şi dilatarea VD) - semn Harzer, galop protodiastolic de VD (zgomot 3), suflu diastolic de regurgitare pulmonară funcţională (suflu Graham Steel); suflu holosistolic de regurgitare tricuspidiană şi semne de insuficienţă cardiacă dreaptă: jugulare turgescente, edeme periferice, hepatomegalie, ascită, extremităţi reci, hipotensiune arterială.

Frecvent există cianoză ale cărei mecanisme de apariţie sunt scăderea presiunii oxigenului în sângele venos, caracteristică debitului cardiac scăzut din HTP şi/sau şuntul dreapta-stânga la nivelul foramen ovale patent, care se poate produce în mod special la efort, când foramen ovale patent se deschide. Examenul pulmonar este în general normal.

Examenul fizic poate evidenţia de asemenea semne specifice formei etiologice de HTP. Cianoza centrală şi hipocratismul digital sugerează o boală cardiacă congenitală sau hipoxemie, şunturi intrapulmonare, boală veno-ocluzivă pulmonară. Telangiectaziile, sclerodactilia, ulceraţiile digitale, prezenţa fenomenului Raynaud indică scleroza sistemică. Suflurile sis-tolice şi diastolice la nivelul cordului stâng sugerează o boală de cord stâng. Ralurile crepitante, expirul prelungit, utilizarea muşchilor accesori, tusea productivă indică o afectare interstiţială pulmonară. Eri-temul palmar, steluţele vasculare, icterul, ascita se întâlnesc în hepatopatiile cronice [1].

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Algoritmul de diagnostic al HTP include o serie de etape: suspiciunea clinică, confirmarea diagnosticului de HTP, identificarea grupului clinic de HTP şi a tipului etiologic de HTAP, evaluarea afectării funcţionale şi hemodinamice şi estimarea riscului de mortalitate.



)<'igura 1. - Electrocardiogramă la o pacientă cu HTAP idiopatică. Ritm sinusal, 73/min, ax QRS +100°, HVD cu modificări ST-T în V1-V4 şi DII, DIII, aVF. (strain VD).

El ectrocardiograma poate fi normală sau furnizează elemente sugestive pentru prezenţa HTP: suprasolicitarea de presiune a cordului drept cu hipertrofia VD cu criterii de voltaj şi modificări secundare ale repolarizării în derivaţiile drepte precordiale şi în derivaţiile inferioare, anomalia atriului drept (AD), deviaţia axială dreaptă, blocul de ramură dreaptă, prelungirea intervalului QT (Figura 1). Aritmiile supraventriculare, flutter atrial sau

fibrilaţie atrială, pot fi prezente în stadiile avansate de boală [1]. Aritmiile ventriculare sunt rar întâlnite.

Radiografia toracică este anormală la 90% dintre pacienţii cu HTAP la momentul diagnosticului [13]. Modificările radiologice caracteristice HTAP cuprind: dilatarea trunchiului arterei pulmonare şi a ramurilor sale majore, atenuarea vascularizaţiei periferice cu realizarea unui aspect de oligohemie în periferie sau de amputare a arterelor distale (Figura 2). De asemenea, în cazurile avansate, se observă dilatarea AD şi dilatarea VD. Radiografia toracică poate fi utilă în diagnosticul etiologic al HTP asociate unor afecţiuni pulmonare, secundare afectării cordului stâng (cu stază venoasă pulmonară şi dilatarea cordului stâng) sau HTP secundare defectelor congenitale septale mari (cu circulaţie periferică accentuată) [1].

Ecocardiografia transtoracică reprezintă o investigaţie esenţială la pacienţii cu HTP, fiind utilă pentru stabilirea probabilităţii de HTP în cazul suspiciunii clinice, estimarea neinvazivă a presiunilor pulmonare şi evaluarea consecinţelor asupra dimensiunilor şi funcţiei ambilor ventriculi. Ecocardiografia permite diagnosticul etiologic al unor tipuri de HTAP (HTP asociată bolilor cardiace congenitale) sau al unor gru-

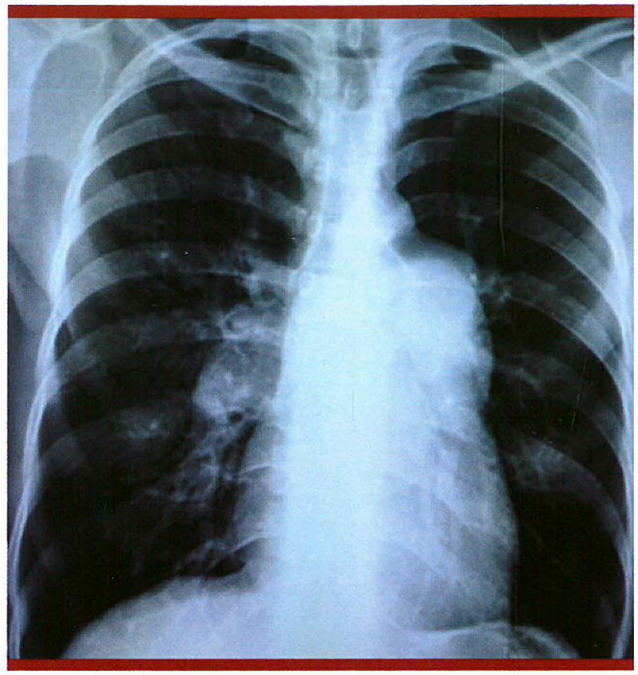
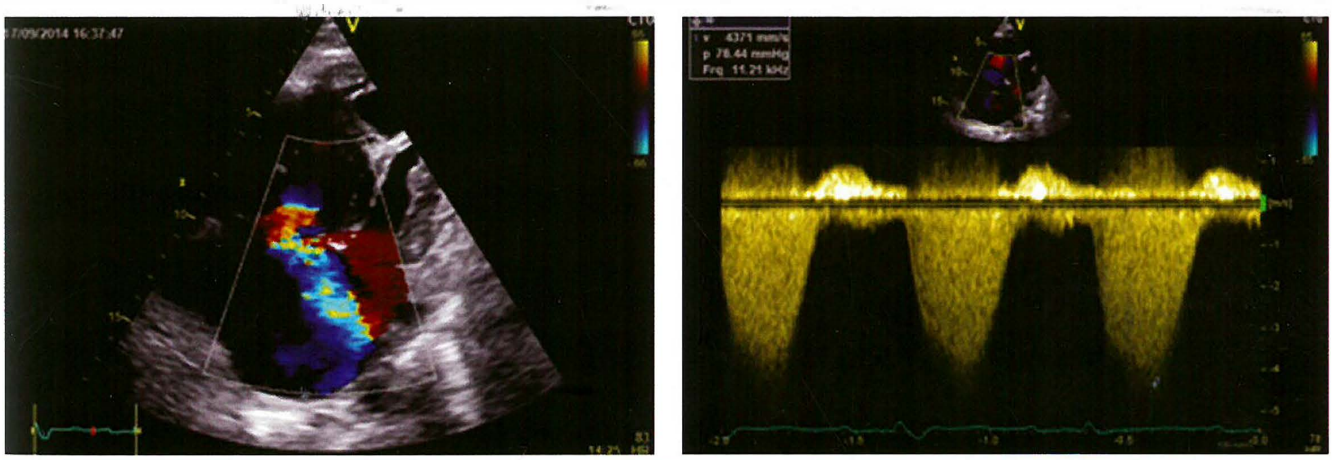


Figura 2. - Radiografie toracică în incidenţă postero-anterioară la o pacientă cu HTAP idiopatică. Se observă dilatarea accentuată a trunchiului arterei pulmonare şi a ramurilor sale în hit, cu aspect de amputaţie şi circulaţie săracă în periferia câmpurilor pulmonare.



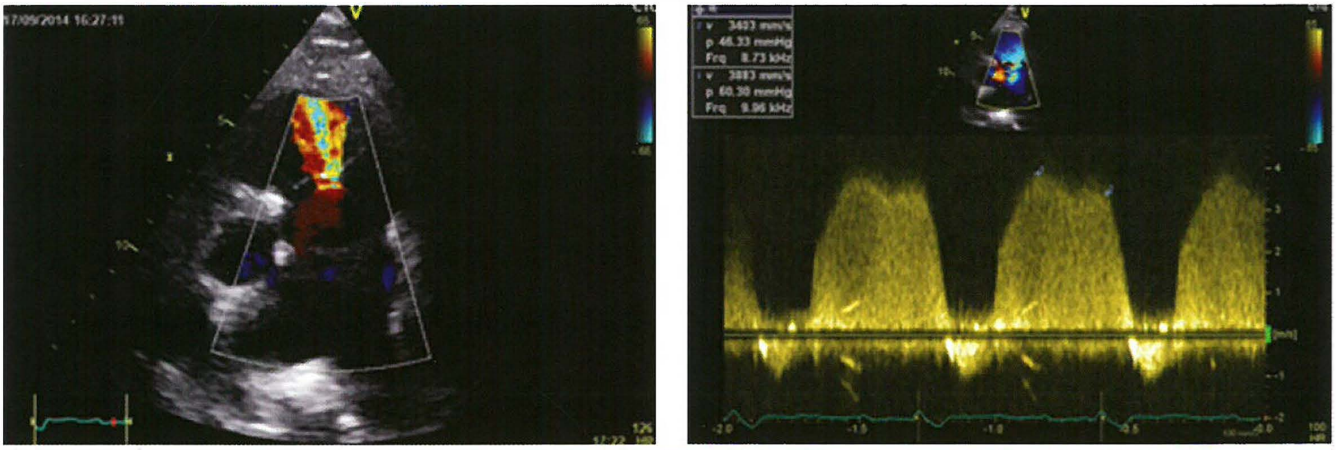
A **B**

Figura 3. - Ecocardiografie transtoracică la un pacient cu HTAP, secţiune apicală 4 camere, examinare Doppler color *(A)* şi continuu *(B)* la nivelul valvei tricuspide. Se observă regurgitare tricuspidiană severă cu velocitate maximă de 4,37 m/s, sugerând probabilitate înaltă de prezenţă a HTP; se estimează o presiune sistolică în artera pulmonară de 86 mmHg (în prezenţa unei vene cave cu diametrul de 23 mm).

puri clinice de HTP: HTP asociată bolilor cordului stâng (valvulopatii, disfuncţie VS), HTP cronică tromboembolică (vizualizarea trombilor în trunchiul sau ramurile arterei pulmonare). În plus, ecocardiografia este o metodă de screening la categoriile cu risc crescut de HTP (pacienţii cu scleroză sistemică, rudele pacienţilor cu HTAP idiopatică sau purtătorii mutaţiilor genetice specifice HTAP).

Ghidul ESC de management al HTP a stabilit nişte valori-prag ale velocităţii regurgitării tricuspidiene care, alături de alţi parametri ecocardiografici sugestivi pentru prezenţa HTP, permit stabilirea probabilităţii de HTP la pacienţii cu risc crescut sau cu suspiciune clinică (Tabelul 4) [1].

Semnele indirecte sugestive pentru existenţa şi severitatea HTP reflectă consecinţele



A B

Figura 4. - Ecocardiografie transtoracică la un pacient cu HTAP, secţiune parasternală ax scurt la baza marilor vase, examinare Doppler color *(A)* şi continuu *(B)* la nivelul valvei pulmonare. Se observă regurgitare pulmonară moderată cu velocitate protodiastolică de 3,88 m/s şi telediastolică de 3,40 m/s, estimând o presiune arterială pulmonară medie de 70 mmHg şi diastolică de 56 mmHg (în prezenţa unei vene cave cu diametrul de 23 mm).

Ecocardiografia permite estimarea presiunilor pulmonare, presiunea arterială pulmonară (PAP) sistolică pe baza velocităţii jetului de regurgitare tricuspidiană (Figura 3), PAP medie şi diastolică pe baza velocităţii jetului de regurgitare pulmonară (Figura 4), folosind ecuaţia Bernoulli: gradientul presionai VD-AD = 4 x (velocitatea maximă)2 şi estimarea presiunii atriale drepte pe baza dimensiunilor şi variaţiei respiratorii a venei cave inferioare [14]. PAP sistolică estimată prin această metodă se corelează bine cu valorile PAP sistolice determinate invaziv prin cateterism. Ecocardiografia permite şi estimarea RVP, dar formulele utilizate pot fi aplicate doar pentru RVP sub 8 unităţi Woodl [4]_

TABELUL 4. **Probabilitatea ecocardiografică de hipertensiune pulmonară** (modificat după 1)

Velocitatea maximă a regurgitării tricuspidiene	Prezenţa indirecte de HTP*	Probabilitatea ecocardiografică de HTP
≤2,8 m/s sau nedeterminabilă	Nu	Scăzută
≤2,8 m/s sau nedeterminabilă	Da	Intermediară
2,9 - 3,4 m/s	Nu	
2,9 - 3,4 m/s	Da	Înaltă
>3,4 m/s	Nu sunt necesare	

*Criteriile indirecte de hipertensiune pulmonară sunt descrise în Tabelul 5.

supraîncărcării de presiune a VD: dilatarea cavităţilor drepte (Figura 5) cu raport VD/VS

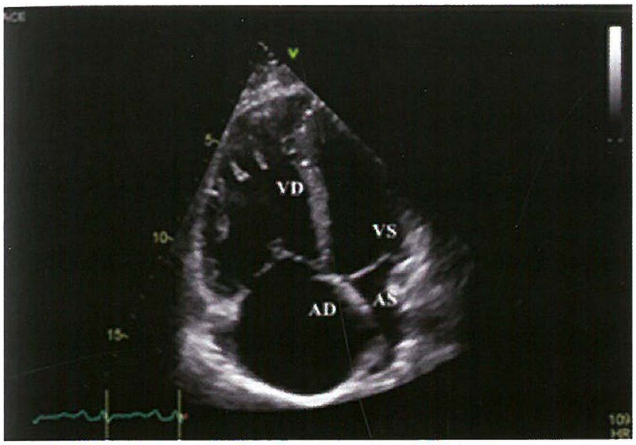


Figura 5. - Ecocardiografie transtoracică, apicală 4 camere, examinare 2D. Se vizualizează dilatarea severă a cavităţilor drepte.

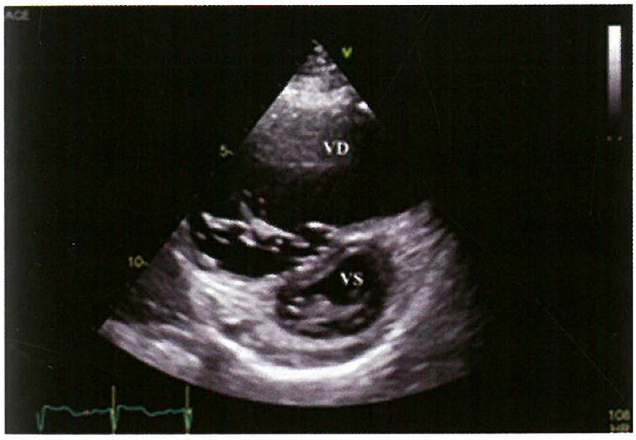


Figura 6. - Ecocardiografie transtoracică, secţiune parasternală ax scurt la nivelul valvei mitrale, examinare 2D. Se vizualizează aplatizarea sistolică a septului interventricular şi aspectul de literă D a\ ventriculului stâng.

>1,0 la bază în secţiunea apicală 4 camere, aplatizarea sistolică a septului interventricular sau bombarea acestuia spre VS ce capătă forma literei *D* (Figura 6), hipertrofia VD şi, variabil, disfuncţia sistolică globală a VD. Indicele de excentricitate VS este >J, 1 în sistolă şi diastolă, dar cu funcţie sistolică globală păstrată. Se evidenţiază dilatarea arterei pulmonare (Figura 7), flux sistolic pulmonar cu timp de ascensiune, TAP, scăzut sub I05

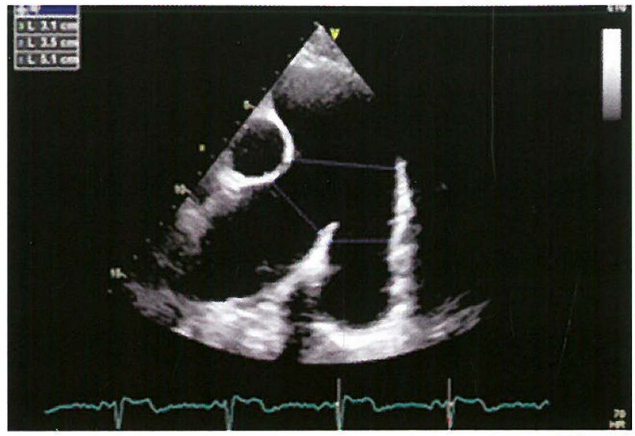


Figura 7. - Ecocardiografie transtoracică, secţiune parasternală ax scurt la baza vaselor mari, examinare 2D. Se vizualizează dilatarea severă a trunchiului (51 mm) şi ramurilor arterei pulmonare (dreapta 35 mm, stânga 31 mm).

ms ş; anvelopă cu incizură mezosistolică (Figura 8), velocitatea protodiastolică a jetului de regurgitare pulmonară peste 2,2 m/s, dilatarea venei cave inferioare (peste 21 mm) cu variabilitate respiratorie sub 50%. La pacienţi cu HTP a fost descrisă prezenţa revărsatului

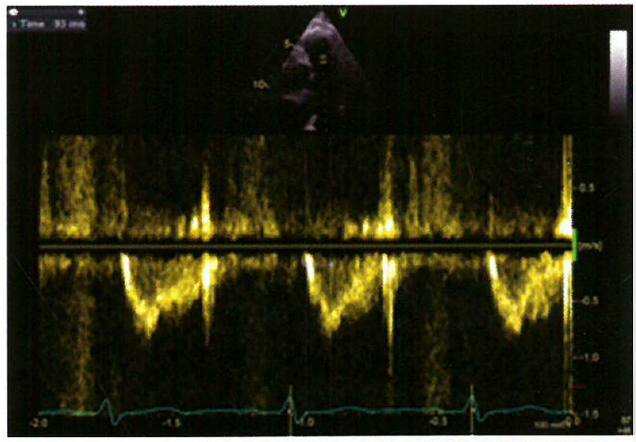


Figura 8. - Ecocardiografie transtoracică, secţiune parasternală ax scurt, la baza vaselor mari, examinare Doppler pulsat la nivelul valvei pulmonare. Se măsoară TAP de 93 msec şi incizura mezosistolică prezentă, indicând prezenţa hipertensiunii pulmonare.

pericardic, care este un semn de prognostic nefavorabil [1]. Tabelul 5 sumarizează criteriile indirecte care contribuie, alături de velocitatea regurgitării tricuspidiene, la evaluarea probabilităţii ecocardiografice de prezenţă a HTP. Pentru a considera criterii indirecte de HTP prezente, este necesară identificarea a cel puţin unui semn indirect din cel puţin 2 categorii diferite (A/B/C).

Scintigrafia pulmonară de ventilaJiel-perfuzie este o investigaţie importantă la pacienţii cu HTP, esenţială pentru excluderea HTP cronice tromboembolice, un examen normal sau cu probabilitate mică exclude afectarea tromboembolică cu o sensibilitate de 90-100% şi o specificitate de 94-100% [1]. Scintigrama de perfuzie/ventilaţie este, de obicei, normală în HTAP sau în boala veno-ocluzivă, ar uneori

TABELUL 5. **Semne indirecte de hipertensiune pulmonară evidenţiate ecocardiografic** (modificat după 1)

A. Ventriculii	B. Artera pulmonară	C. Vena cavă inferioară şi atriul drept
Raportul diametrelor bazale VD/VS >1	TAP >105 ms şi/sau incizură mezosistolică	VCI >21 mm cu colaps inspirator <50%
Aplatizarea septului interventricular şi indice de excentricitate VS >1,1 în sistolă şi/sau diastolă	Velocitatea protodiastolică a fluxului de regurgitare pulmonară >2,2 m/s	Aria telesistolică AD >18 cm^2
	Diametrul AP >25 mm	

AD, atriul drept; *AP,* artera pulmonară; *TAP,* timpul de ascensiune al fluxului pulmonar; *VCI,* vena cavă inferioară; *VD,* ventriculul drept; VS, ventriculul stâng.

Ecocardiografia permite şi studiul parametrilor de funcţie sistolică şi diastolică VD, aceşti parametri fiind utili pentru evaluarea prognosticului pacienţilor cu HTP. Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE), velocitatea sistolică a inelului tricuspidian evaluată prin Doppler tisular (unda S), indicele Tei, modificarea procentuală a ariei VD, acceleraţia izovolumică a VD, deformarea (strain) sistolică longitudinală a peretelui liber VD sau pe 6 segmente sunt parametrii de funcţie sistolică folosiţi în practica clinică cu valoare prognostică dovedită [15]. Calcularea volumelor şi a fracţiei de ejecţie a VD prin ecocardiografie 3D permite depăşirea limitărilor geometrice ale ecocardiografiei 2D şi creşterea acurateţei determinărilor, studiile comparative identificând o corelaţie bună cu rezonanţa magnetică.

Ecocardiografia de contrast şi transesofagiană detectează mai uşor foramen ovale patent, care survine tardiv în evoluţia bolii şi evidenţiază mai bine defectele cardiace congenitale pentru diagnosticul diferenţial al HTAP idiopatică cu HTAP asociată bolilor cardiace congenitale.

poate arăta defecte de perfuzie periferice, mici, nesegmentare, care sunt normal ventilate. În HTP tromboembolică defectele de perfuzie sunt prezente, de regulă, în regiunile lobare, segmentare, iar zonele reperfuzate sunt normal ventilate. Când nu este disponibilă examinarea combinată ventilaţie/perfuzie, scintigrama de perfuzie poate fi comparată cu radiografia toracică sau examinarea prin tomografie computerizată cu rezoluţie înaltă [1].

Tomografia computerizată (computer-tomografia, CT) cu rezoluţie înaltă este indicată la pacienţii cu HTP pentru evidenţierea semnelor sugestive de HTP (dilatarea arterelor pulmonare centrohilare cu decalibrare bruscă şi circulaţie săracă în periferie, în asociere cu dilatarea cavităţilor drepte), identificarea etiologiei HTP asociate bolilor pulmonare sau diagnosticarea HTP tromboembolice (evaluarea trombilor din lumenul arterial şi a modificărilor parenchimatoase de tip imagini în geam mat datorate hemoragiilor alveolare sau aspect de infarct pulmonar şi pleurale secundare) (Figura 9), evidenţierea elementelor de diagnostic al bolii pulmonare venoocluzive (edem interstiţial,

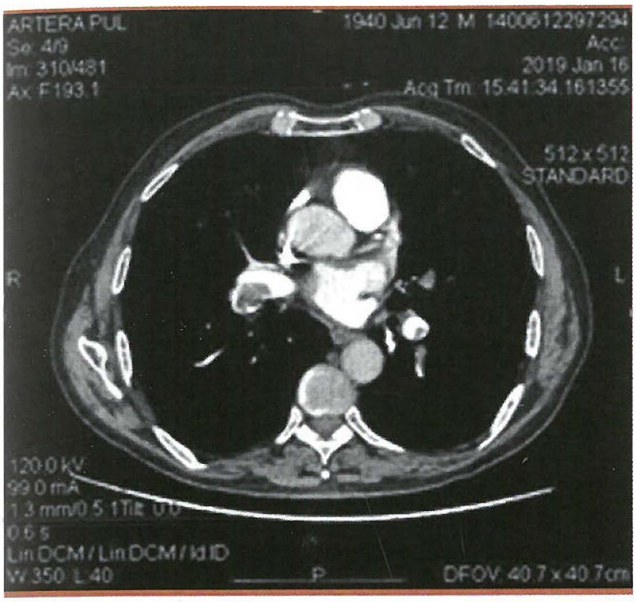


Figura 9. - Angiografie CT la un pacient cu HTP tromboembolică. Se observă lacune (trombi) la nivelul arterelor pulmonare şi ramurilor acestora.

cu opacităţi difuze centrale „în geam mat" şi îngroşarea septurilor interlobulare) (Figura 10) sau hemangiomatoză capilară pulmonară (îngroşarea difuză bilaterală a septurilor interlobulare, opacităţi nodulare centrolobulare mici, slab circumscrise) [1].

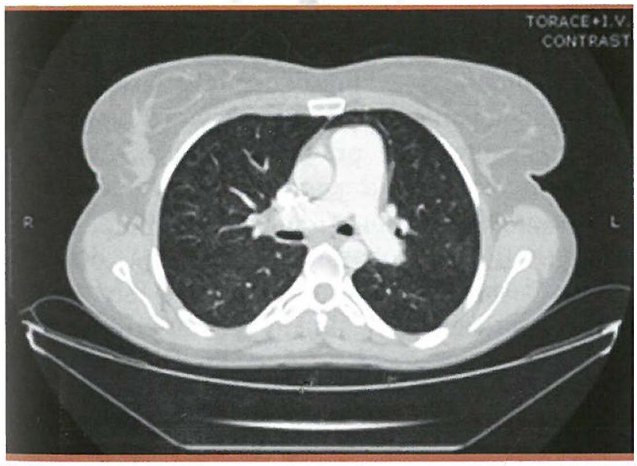


Figura 10. - Tomografie computerizată cu rezoluţie înaltă la o pacientă cu boală ocluzivă veno-pulmonară. Se observă aspectul sugestiv al parenchimului pulmonar cu opacităţi difuze centrale „în geam mat".

Angiografia pulmonară este obligatorie la pacienţii cu HTP tromboembolică confirmată pentru identificarea cazurilor care pot beneficia de trombendarterectomie sau angioplastie pulmonară cu balon [1].

Rezonanţa magnetică (RM) evidenţiază dilatarea arterelor pulmonare şi permite evaluarea directă a morfologiei şi funcţiei VD, permiţând aprecierea neinvazivă a volumului-bătaie, debitului cardiac, masei VD şi distensibilităţii arterei pulmonare[1], evaluarea RM rămânând standardul de aur pentru cuantificarea volumelor şi funcţiei VD. Datele RM privind VD pot fi utilizate ca factori de prognostic în urmărirea pacienţilor cu HTP[16]. Examenul angio-RM are o sensibilitate şi specificitate mai mică în detecţia trombilor din arterele pulmonare decât angio-CT; este util în cazul contraindicaţiilor examenului CT cu substanţă de contrast[1]. În plus, examinarea RM poate diagnostica bolile cardiace congenitale atunci când ecocardiografia nu este concludentă.

Testele funcţionale respiratorii şi analiza gazelor sangvine contribuie la diagnosticul etiologic al HTP asociate bolilor pulmonare (boli obstructive sau pneumopatii interstiţiale). Pacienţii cu HTAP au volume pulmonare normale sau la limita inferioară a normalului, pot avea o disfuncţie ventilatorie restrictivă uşoară şi scăderea uşoară a capacităţii de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO). Scăderea severă a DLCO (<45%) se corelează cu un prognostic nefavorabil. Valori sever scăzute ale DLCO impun diagnosticul diferenţial cu boala veno-ocluzivă pulmonară, cu HTAP asociată sclerozei sistemice sau bolilor pulmonare interstiţiale[1].

Testele de laborator sunt necesare pentru screening-ul bolilor de ţesut conjunctiv, al infecţiei HIV şi al hepatopatiilor în cadrul diagnosticului etiologic al HTAP. Evaluarea funcţiei tiroidiene intră, de asemenea, în algoritmul diagnostic. Screening-ul trombofiliilor este indicat la pacienţii cu HTP cronică tromboembolică. Testele sangvine utile pentru evaluarea severităţii HTP includ determinarea pep-

tidelor natriuretice a căror valoare se corelează cu clasa funcţională la pacienţii cu HTAP idiopatică. BNP şi NT-proBNP reflectă severitatea disfuncţiei de VD şi au rol prognostic şi pot fi utili pentru monitorizarea efectelor tratamentului la pacienţii cu HTP [1].

Alte investigaţii utile în diagnosticul HTAP idiopatice prin excluderea altor cauze de HTP sunt: *ecografia abdominală* (identifică hipertensiunea portală şi/sau ciroza hepatică drept cauză de HTAP); *monitorizarea nocturnă a oximetriei* şi *polisomnografia* (când se suspectează un sindrom de apnee în somn) [1].

Testarea capacităţii de efort la pacienţii cu HTP se face la momentul diagnosticului pentru evaluarea severităţii bolii şi în timpul urmăririi pacienţilor, caracterizând cel mai bine ameliorarea funcţională şi răspunsul la tratament [1]. *Testul de mers de 6 minute* **(TM6M)** este simplu, ieftin, reproductibil, fiind testul de efort utilizat cel mai frecvent la pacienţii cu HTP. Distanţa parcursă la test se corelează invers proporţional cu clasa funcţională NYHA şi are valoare predictivă pentru supravieţuirea pacienţilor cu HTAP. Valorile absolute şi nu modificarea distanţei parcurse la TM6M s-au corelat cu prognosticul pacienţilor [1]. Testul de mers de 6 minute a fost mult timp obiectivul principal în majoritatea studiilor clinice randomizate controlate efectuate la pacienţii cu HTP, datorită validării sale ca marker al eficacităţii unui tratament. În prezent, este util pentru monitorizarea evoluţiei individuale a pacienţilor.

Testul de efort cardiopulmonar permite măsurarea ventilaţiei şi schimburilor gazoase pulmonare în timpul testului de efort, oferind informaţii privind capacitatea de efort, eficienţa ventilatorie şi funcţia cardiacă la efort. Pacienţii cu HTAP prezintă reducerea consumului maxim de oxigen (VO_2), a ratei de creştere a consumului de oxigen raportată la rata de creştere a exerciţiului, reducerea pragului anaerob şi a puls oximetriei maximale, creşterea echivalenţilor ventilatori pentru dioxid de carbon (VE/VCO_2), semn de ineficienţă ventilatorie [1]. Valoarea maximă a VO_2 şi panta VE/VCO_2 au valoare prognostică (VO_2 max <11 ml O_2/kg/min şi VE/VCO_2 45 s-au dovedit factori independenţi de prognostic nefavorabil la pacienţii cu HTAP idiopatică) [1, 17].

Cateterismul cardiac drept este necesar pentru confirmarea diagnosticului de HTP la pacienţii cu HTAP şi cu HTP tromboembolică şi ghidarea deciziei terapeutice la aceşti pacienţi, evaluarea severităţii afectării hemodinamice şi testarea vasoreactivităţii circulaţiei pulmonare la pacienţi selectaţi atunci când se are în vedere terapia specifică [1]. De asemenea, este indicat pentru evaluarea eficacităţii terapiilor specifice HTAP [1]. Cateterismul cardiac drept furnizează date hemodinamice cu semnificaţie prognostică (PAD crescută, debitul cardiac scăzut, saturaţia în oxigen a arterei pulmonare scăzută sunt factori de prognostic nefavorabil la pacienţii cu HTAP idiopatică) [1]. Evaluarea PCB este extrem de importantă, deoarece discriminează între formele de HTP pre- şi postcapilară, prima categorie beneficiind de tratament specific. Cateterismul cordului stâng poate fi necesar pentru determinarea directă a presiunii telediastolice din VS, în cazul în care PCB nu poate fi măsurată sau măsurătoarea nu este efectuată cu acurateţe [1].

Testele de vasodilatafie pulmonară se efectuează în timpul evaluării hemodinamice, deoarece răspunsul pozitiv la testarea vasoreactivităţii acute este predictiv pentru răspunsul pe termen lung la terapia cu blocante ale canalelor de calciu. Testarea acută a vasoreactivităţii pulmonare este indicată doar la pacienţii cu HTAP idiopatică, HTAP ereditară şi HTP arterială asociată consumului de anorexigene şi nu în alte tipuri de HTAP sau în grupurile clinice 2, 3, 4 şi 5 de HTP [1]. Se consideră că pacienţii beneficiază de tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu dacă prezintă un răspuns pozitiv la testarea vasoreactivităţii acute şi un răspuns susţinut la tratamentul îndelungat cu blocante ale canalelor de calciu [1]. Substanţele vasodilatatoare

acute folosite sunt oxid mtnc inhalator; epoprostenol şi adenozină administrate intravenos [1]. Criteriile de pozitivitate ale unui test de vasodilataţie pulmonară conform ESC sunt scăderea PAPm cu 2:10 mmHg, cu obţinerea unei valori absolute a PAPm :S40 mmHg, asociată cu lipsa de modificare sau creşterea debitului cardiac [1].

Rolul studiului genetic şi al sfatului genetic. Sfatul genetic şi testarea mutaţiilor specifice HTAP sunt recomandate cazurilor sporadice de HTAP sau boală veno-ocluzivă idiopatică, pacienţilor cu HTAP sau boală veno-ocluzivă familială sau asociată consumului de anorexigene [1].

STRATIFICAREA RISCULUI ŞI PROGNOSTIC

HTAP idiopatică este o afecţiune progresivă, cu evoluţie severă. În Registrul american al pacienţilor cu HTAP idiopatică *(National Institutes of Health (NIH) Registry on Primary Pulmonary Hypertension)* care a inclus, între 1981 şi 1987, 194 pacienţi cu HTAP idiopatică, intervalul de timp de la debutul simptomelor până la momentul diagnosticului a fost de 2 ani, iar media de supravieţuire după diagnostic a fost de 2,8 ani, iar ratele de supravieţuire la 1, 3 şi 5 ani au fost de 68%, 48% şi 34%13, cea mai mare parte a pacienţilor incluşi în acest registru primind tratament convenţional (anticoagulant oral, diuretic, digitală, oxigen) plus blocante de canale de calciu. După apariţia insuficienţei ventriculare drepte manifestate prin agravarea simptomelor şi a congestiei venoase sistemice, supravieţuirea a fost, de regulă, limitată la aproximativ 6 luni. Supravieţuirea poate fi mai lungă, prin folosirea noilor metode specifice de tratament. Astfel, date din Registrul Francez care analizează 354 pacienţi adulţi cu HTAP idiopatică, familială şi asociată consumului de anorexigene trataţi cu vasodilatatoare pulmonare specifice, comunică rate de supravieţuire la 1, 3 şi 5 ani de 83%, 67% şi 58%18.

Evaluarea severităţii bolii şi a prognosticului pacientului prin estimarea riscului de mortalitate la 1 an, înainte de iniţierea, dar şi în timpul tratamentului HTP, se face prin monitorizarea periodică a pacienţilor la 3-6 luni în cazul pacienţilor stabili sau în cazul fiecărei agravări a stării clinice. Pentru aprecierea riscului de agravare clinică sau mortalitate, ghidul ESC de management al HTP recomandă utilizarea unor parametri clinici, funcţionali, biologici, ecocardiografici şi hemodinamici care au demonstrat valoare prognostică la pacienţii cu HTAP (Tabelul 6). Pe baza acestor parametri, se stabileşte riscul de mortalitate la 1 an: sub 5% (risc scăzut), între 5-10% (risc intermediar) şi peste 10% (risc înalt), precum şi răspunsul la tratamentul specific: răspunsul adecvat la tratament este considerat în cazul obţinerii şi menţinerii unui profil de risc scăzut [1].

Utilitatea acestor parametri de stratificare a riscului a fost validată în trei registre europene contemporane (registrul suedez, registrul francez şi registrul COMPERA) care comunică supravieţuiri la 1, 3 şi 5 ani net superioare la pacienţii încadraţi la momentul diagnosticului în grupul cu risc scăzut de mortalitate faţă de pacienţii cu risc intermediar şi crescut (datele din registrul COMPERA: supravieţuierea la 1, 3 şi 5 ani a fost de 97,2%, 84,2% şi 75,9% în grupul de risc scăzut, 90,1 %, 68,1%, 51,9% în grupul de risc intermediar şi, respectiv, 78,8%, 53,2% şi 32,4% în grupul de risc crescut)19.

TRATAMENT

Tratamentul HTAP a înregistrat progrese remarcabile în ultimele două decenii prin dezvoltarea de noi medicamente care au ameliorat semnificativ simptomatologia, au încetinit rata progresiei clinice sau chiar au crescut

TABELUL 6 **Evaluarea riscului de mortalitate la I an la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (modificat după 1)**

Factori predictivi	Risc scăzut (<5%)	Risc intermediar (5-10%)	Risc crescut (>10%)
Semne clinice de insuficienţă cardiacă dreaptă	Absente	Absente	Prezente
Agravarea simptomelor	Nu	Lentă	Rapidă
Sincopă	Nu	Ocazional	Repetată
Clasa funcţională OMS	I, II	III	IV
Distanţa de mers 6 minute	>440 m	165-440 m	<165 m
Testul de efort cardiopulmonar	VO2 max >15 ml/min/kg (>65% prezis) Panta VE/VCO_2 <36	VO_2 max 11-15 ml/min/kg (35-65% prezis) Panta VE/VCO_2 <36-44,9	VO_2 max <11 ml/min/kg (<35% prezis) Panta VE/VCO_2 45
Nivelurile serice ale biomarkerilor	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/ml	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/ml
Date imagistice (ecocardiografie, rezonanţă magnetică)	Aria AD <18 cm^2 Fără lichid pericardic	Aria AD 18-26 cm^2 Fără/minim lichid pericardie	Aria AD >26 cm^2 Lichid pericardic prezent
Date hemodinamice	Presiunea AD <8 mmHg Index cardiac 2,5 l/min/m^2 SvO_2 >65%	Presiunea AD 8-14 mmHg Index cardiac 2,0-2,4 l/min/m^2 SvO_2 60-65%	Presiunea AD >14 mmHg Index cardiac <2,0 l/min/m^2 SvO_2 <60%

AD, atriul drept; BNP, peptidul natriuretic cerebral; NT-proBNP, fragmentul N terminal al BNP; VO2, consumul de oxigen; VE/VCO_2, echivalenţii ventilatori pentru dioxidul de carbon; SvO2, saturaţia mixtă venoasă în 02.

supravieţuirea. In pofida acestor progrese, HTAP rămâne o afecţiune cronică progresivă nevindecabilă. Strategiile terapeutice actuale cuprind tratamentul medical, intervenţional şi chirurgical.

TRATAMENTUL MEDICAL

Măsurile generale. Educarea pacientului şi a familiei, consilierea psihologică şi informarea acestora despre natura bolii, evoluţia acesteia, complicaţiile posibile şi opţiunile terapeutice este extrem de importantă în managementul pacientului. *Activitatea fizică* este încurajată în limitele tolerabilităţii, cu limitarea exerciţiului de către simptome. Este recomandat exerciţiul fizic aerob gradat, precum mersul cu bicicleta sau înotul, în timp ce exerciţiile izometrice care se pot asocia cu episoade sincopale (ridicarea greutăţilor, urcarea scărilor) trebuie evitate [1, 3]. *Regimul alimentar* sărac în sare este necesar în condiţiile apariţiei insuficienţei cardiace drepte şi existenţei retenţiei hidrosaline.

Sarcina nu este recomandată la pacientele cu HTAP (indicaţie de clasa I) [1] din cauza ratei crescute de mortalitate la femeile gravide cu HTAP (între 30-50%) [1]. La femeile cu HTAP aflate la vârsta fertilă este recomandată contracepţia: se recomandă metodele mecanice, utilizarea anticoncepţionalelor orale ce conţin doar preparate progesteronice [1], având în vedere posibilitatea creşterii riscului de tromboembolism venos de către estrogeni sau dispozitive intrauterine cu eliberare de levonorgestrel. Există raportări în literatură care indică rezultate bune privind sarcina la pacientele cu HTAP, dacă boala este bine controlată şi mai ales la pacientele cu răspuns pe termen lung la terapia cu blocante de calciu.

De asemenea, la pacienţii cu HTP se recomandă *profilaxia infecţiilor,* prin vaccinarea antigripală şi antipneumococică (indicaţie de

clasa I); *suplimentarea cu oxigen la pacienfii care călătoresc cu avionul* în cazul pacienţilor aflaţi în clasă funcţională III sau IV şi în cazul celor care au presiune parţială a 02 în sângele arterial sub 8 kPa sau 60 mmHg (indicaţie clasa Ila); *menfinerea unui nivel bun al hemoglobinei* (dacă există un grad de anemie, aceasta trebuie corectată prompt); utilizarea, de preferat, a anesteziei epidurale în locul celei generale în cazul *intervenJii/or chirurgicale elective* care asociază un nsc crescut la pacienţii cu HTP [1•]

TERAPIA SUPORTIVĂ

Oxigenoterapia continuă este indicată la pacienţii cu HTAP idiopatică la care presiunea parţială a 02 în sângele arterial este sub 60 mmHg sau saturaţia 02 este sub 91 % (indicaţie clasa I, nivel de evidenţă C) [1•] Pacienţii cu hipoxemie determinată de un şunt dreapta-stânga prin foramen ovale patent nu prezintă ameliorări semnificative la suplimentarea oxigenului. La pacienţii cu sindrom Eisenmenger, oxigenoterapia nocturnă nu a influenţat parametrii hematologici, calitatea vieţii sau supravieţuirea [1•]

Diureticele sunt indicate la pacienţii cu HTAP şi insuficienţă cardiacă dreaptă decompensată cu retenţie de fluide, presiune venoasă centrală crescută, congestie hepatică, edeme periferice şi ascită (indicaţie clasa I, nivel de evidenţă C) [1] şi pot contribui la scăderea stresului parietal la nivelul VD la pacienţii cu regurgitare tricuspidiană semnificativă şi supraîncărcare volemică. Riscul de hipotensiune arterială este redus, deoarece debitul cardiac este scăzut în principal datorită RVP crescute şi nu volumului sangvin scăzut. În absenţa unor studii controlate randomizate, diureticul şi dozele sunt la alegerea clinicianului şi este indicată monitorizarea electroliţilor serici şi a funcţiei renale [1.]

Digoxinul este indicat la pacienţii cu HTP şi insuficienţă cardiacă dreaptă refractară şi/sau în prezenţa tahiaritmiilor atriale [1.]

Anticoagulantele orale. La pacienţii cu HTAP idiopatică a fost descrisă existenţa trombozelor la nivelul circulaţiei pulmonare şi afectarea mecanismelor coagulării şi fibrinolizei. În plus, limitarea capacităţii de efort şi prezenţa insuficienţei cardiace cresc riscul evenimentelor trombotice. Dovezile din studii retrospective, datele din registre şi din studii randomizate controlate sunt extrem de heretrogene şi neconcludente privind beneficiile anticoagulării orale, astfel încât în versiunea din 2015 a ghidului european de management al HTP, indicaţia de tratament anticoagulant oral este de clasă Ilb, nivel de evidenţă C şi limitată la HTAP idiopatică, ereditară sau asociată consumului de anorexigene [1.] În cazul în care se administrează terapie anticoagulantă, sunt recomandate antivitaminele K. Noile anticoagulante orale nu au fost studiate la pacientii cu HTAP, nefiind recomandate. În alte tipuri de HTAP, decizia de anticoagulare se ia individualizat în funcţie de raportul risc-beneficiu, în special la pacienţii cu risc crescut de sângerare. Pacienţii care primesc tratament intravenos cu epoprostenol în perfuzie continuă (pe cateter) vor fi anticoagulaţi în absenţa contraindicaţiilor pentru prevenirea trombozei de cateter.

Terapia cu fier şi coree/ia anemiei. Deficitul de fier este relativ frecvent la pacienţii cu HTAP (de la 43% în HTAP idiopatică până la 56% la cei cu sindrom Eisenmenger). Anemia este un factor de prognostic negativ independent de alţi factori de mortalitate precum: vârsta, clasa NYHA, severitatea regurgitării tricuspidiene, RVP şi etiologia HTP [20], iar deficitul de fier se asociază cu scăderea capacităţii de efort şi a supravieţuirii, independent de prezenţa anemiei [1•] Astfel, terapia cu fier şi corecţia anemiei este indicată la aceşti pacienţi (indicaţie de clasa Ilb, nivel de evidenţă C) [1.]

La pacienţii cu HTAP idiopatică nu este recomandată administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, a blocantelor receptorilor angiotensinei II, a beta-blocantelor şi a ivabradinei, în absenţa altor indicaţii pentru aceste terapii (hipertensiune arterială sis-

temică, boală cardiacă ischemică sau insuficienţă cardiacă stângă) [1], deoarece eficacitatea lor nu a fost confirmată şi la pacienţii cu HTP.

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU

Utilizarea blocantelor de canale de calciu în tratamentul HTAP idiopatice are la bază mecanismul de acţiune al acestor agenţi care acţionează la nivel molecular prin blocarea canalelor de calciu de tip L, reducând disponibilitatea intracelulară de calciu necesară depolarizării şi contracţiei şi determinând vasodilataţie. Pacienţii care vor beneficia de tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu sunt identificaţi prin efectuarea testelor de vasodilataţie pulmonară în timpul efectuării cateterismului cardiac drept exclusiv la pacienţii cu HTAP idiopatică, ereditară şi asociată anorexigenelor[1]. Un răspuns pozitiv la testarea vasoreactivităţii acute recomandă administrarea blocantelor canalelor de calciu (indicaţie de clasa I, nivel de evidenţă C), cu evaluarea ulterioară (clinică şi hemodinamică) a răspunsului pe termen lung la această terapie (după 3-4 luni de tratament). În general, doar 10-15% dintre pacienţii cu HTP idiopatice îndeplinesc criteriile de răspuns pozitiv la testarea vasoreactivităţii acute şi numai jumătate dintre pacienţii cu HTAP idiopatică şi răspuns acut pozitiv au şi un răspuns pozitiv pe termen lung la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu (definit drept clasa funcţională I sau II NYHA cu parametri hemodinamici aproape normali după câteva luni de monoterapie cu blocante ale canalelor de calciu). La pacienţii care nu prezintă un răspuns adecvat, trebuie asociat alt tratament vasodilatator specific HTAP.

Administrarea blocantelor canalelor de calciu trebuie efectuată în doze progresiv crescătoare, cu monitorizarea atentă a simptomatologiei, a tensiunii arteriale sistemice şi a apariţiei edemelor periferice, cu atingerea ulterioară, în funcţie de tolerabilitatea individuală, a unor doze de 120-240 mg/zi pentru nifedipină, 240-720 mg/zi pentru diltiazem, până la 20 mg/zi pentru amlodipină [1, 3]. Din cauza efectelor inotrop negative, verapamilul trebuie evitat.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ SPECIFICĂ

Terapia specifică vizează cele trei căi patogene principale din fiziopatologia HTP: calea prostaciclinei, calea endotelinei şi calea NO.

ANALOGII PROSTACICLINEI ŞI AGONISTII RECEPTORILOR DE PROSTÂCICLINĂ

Alterarea căilor metabolice ale prostaciclinei este unul din mecanismele implicate în patogeneza HTAP. Administrarea prostaciclinei s-a dovedit a avea efecte favorabile la niveiul circulaţiei pulmonare, din cauza acţiunilor vasodilatatoare şi antiproliferative, iar studiile clinice care au utilizat analogi ai prostaciclinei cu proprietăţi farmacocinetice diferite (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) au demonstrat că aceştia pot fi folosiţi în tratamentul HTAP.

Epoprostenol este o sare sintetică a prostaciclinei, prima studiată din această clasă cu dovezi privind ameliorarea parametrilor clinici, dar şi a supravieţuirii. Se administrează în perfuzie intravenoasă continuă printr-un cateter venos central implantat chirurgical şi o pompă de infuzie portabilă. Efectele favorabile ale epoprostenolului au fost demonstrate în trei studii clinice randomizate controlate deschise efectuate la pacienţi cu HTAPI în clasă funcţională III şi IV şi cu HTP asociată sclerodermiei [1] şi sunt reprezentate de ameliorarea simptomatologiei cu îmbunătăţirea clasei funcţionale, creşterea capacităţii de efort, îmbunătăţirea parametrilor hemodinamici şi creşterea supravieţuirii (este singurul tratament care a demonstrat într-un studiu randomizat scăderea mortalităţii la pacienţii cu HTAP idiopatică)[21]. Tratamentul cu epoprostenol este iniţiat cu o

doză de 2-4 ng/kg/minut, cu creşterea ulterioară, în funcţie de tolerabilitate, până la o doză optimă care variază între 20-40 ng/kg/minut. Efectele adverse ale tratamentului pe termen lung cu epoprostenol se datorează, pe de-o parte, efectelor medicamentului în sine (durere maxilară, anorexie, greaţă, diaree, depresie, flushing, cefalee, durere plantară, status hiperkinetic, tahifilaxia, hipotensiune), iar, pe de-altă parte, sistemului de administrare intravenoasă continuă (defecţiuni ale sistemului de administrare care pot determina fenomene de rebound cu agravarea clinică rapidă şi chiar deces; infecţii locale; obstrucţii ale cateterului; sepsis; hemoragie; pneumotorax; tromboze venoase) [1].

Treprostinil este un analog al epoprostenolului cu timp de înjumătăţire mai mare (4 ore) şi cu o stabilitate mai mare, care permit administrarea sa intravenoasă, dar şi subcutanată sau inhalatorie. Efectele administrării treprostinil subcutanat au fost demonstrate într-un studiu randomizat controlat[22] efectuat la 470 de pacienţi cu HTAP (HTAPI şi HTP asociată cu boli de ţesut conjunctiv şi boli congenitale cu şunt sistemico-pulmonar): ameliorarea capacităţii de efort, a simptomatologiei şi a parametrilor hemo-dinamici. Tratamentul cu treprostinil subcutanat este iniţiat în doze de 1-2 ng/kg/min, cu creşterea dozelor în funcţie de efectele adverse (durerea locală la locul injectării, întâlnită la aproximativ 80% dintre pacienţi, eritem facial, cefalee). Doza optimă variază în funcţie de pacient, cu valori între 20-80 ng/kg/min [1].

Iloprost este un analog stabil de prostaciclină care poate fi administrat pe cale intravenoasă, orală sau inhalatorie. Administrarea inhalatorie, datorită selectivităţii pentru vascularizaţia pulmonară şi a uşurinţei de administrare, pare să ofere avantaje în tratamentul de lungă durată. Efectele favorabile ale iloprost inhalator, şi anume creşterea capacităţii de efort şi ameliorarea simptomatologiei cu îmbunătăţirea clasei funcţionale, creşterea distanţei de mers şi a calităţii vieţii, ameliorarea RVP şi absenţa evenimentelor clinice, au fost demonstrate la pacienţi cu HTPA idiopatică, HTP asociată bolilor de ţesut conjunctiv sau substanţelor anorexigene şi HTP tromboembolică [1]. Timpul de înjumătăţire scurt impune administrarea frecventă, de 6-12 ori pe zi (în studiul AIR: de 6-9 ori pe zi, 2,5-5 µg/inhalare, o valoare mediană de 30 µg/zi) [1]. Efectele adverse raportate au fost tuse, flushing, durere maxilară, hipotensiune, cefalee [1].

Beraprost este primul analog de prostaciclină chimic stabil şi activ în administrare orală. Efectele terapiei cu beraprost au fost evaluate în 2 studii randomizate controlate efectuate la pacienţi cu HTAP, care au demonstrat creşterea capacităţii de efort ce persistă doar până la 3-6 luni, fără beneficii hemodinamice sau pe termen lung [1]. Doza administrată a fost de 80 µg x 4/zi. Printre efectele adverse s-au înregistrat cefaleea, înroşirea feţei, durerea maxilară, diareea [1].

Agoniştii orali ai receptorilor IP de prostaciclină. Selexipag este o substanţă cu administrare orală, agonist selectiv al receptorului de prostaciclină IP. Chiar dacă selexipag şi metaboliţii săi au mod de acţiune similar prostaciclinelor endogene (agonist al receptorului IP), sunt distincte din punct de vedere chimic faţă de prostacicline şi au o farmacologie diferită. Studiul randomizat controlat GRIPHON, în care au fost înrolaţi 1156 pacienţi cu HTAP, a demonstrat că selexipag administrat în monoterapie sau în combinaţie cu un antagonist al receptorilor de endotelină şi/sau inhibitor al PDE-5 sau ambele, a scăzut cu 40% obiectivul combinat de mortalitate şi morbiditate (deces de orice cauză şi agravarea bolii), atât la pacienţii netrataţi anterior, cât şi la cei pretrataţi[23]. Doza iniţială de selexipag este de 200 µg x 2/zi, cu creşterea săptămânală cu 200 µg x 2/zi până la doza maxim tolerată (maximum 1600 µg x 2/zi), cu ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. Reacţiile adverse cele mai frecvente sunt similare cu ale analogilor de prostaciclină: cefalee, diaree, durere maxilară, *jlushing*.

Administrarea selexipag este *contraindicată* în boala veno-ocluzivă.

ANTAGONIȘTU RECEPTORILOR ENDOTELINEI

Demonstrarea activării sistemului endotelinei, atât în plasmă, cât şi în ţesutul pulmonar al pacienţilor cu HTAP susţine implicarea sistemului endotelinei în patogeneza acestei clase de HTP, conducând la ideea folosirii antagoniştilor receptorilor ETA şi ETB în tratamentul HTAP. Efectul vasoconstrictor de la nivelul circulaţiei pulmonare este mediat prin receptorii ETA (aflaţi la nivelul celulei musculare netede), în timp ce activarea receptorilor ETB (prezenţi atât la nivelul celulei musculare netede, cât şi la nivelul celulei endoteliale) conduce la eliberarea substanţelor vasodilatatorii şi antiproliferative de tipul NO şi prostaciclinei ce pot contracara efectele endotelinei. În prezent, sunt aprobaţi pentru tratamentul HTAP trei antagonişti ai receptorilor de endotelină, testaţi în studii clinice randomizate, controlate: un blocant dual al receptorilor ETA şi ETB - *bosentan,* un blocant selectiv al ETA - *ambrisentan* şi, ultimul dezvoltat, un antagonist necompetitiv, cu afininitate crescută pentru ţesutul pulmonar, ce blochează dual ambii receptori, *macitentan,* care este metabolizat la o formă activă care prezintă afinitate mai redusă pentru ETA-

Bosentan este un antagonist dual al receptorilor endotelinei activ în administrare orală. Efectele sale au fost evaluate în mai multe studii clinice randomizate controlate efectuate la pacienţi cu HTAP (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY şi COMPASS 2). BREATHE *(The Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy)* reprezintă o serie de studii clinice în care a fost evaluată eficienţa şi siguranţa bosentanului la pacienţii cu HTAP idiopatică şi asociată bolilor de ţesut conjunctiv, fie în monoterapie (BREATHE-1 şi BREATHE-1 echo substudy), fie în combinaţie cu epoprostenol (BREATHE-2), la pacienţii cu HTAP asociată infecţiei HIV (BREATHE-4), sindromului Eisenmenger (BREATHE-5) sau la populaţia pediatrică cu HTAP idiopatică (BREATHE-3), tratată cu bosentan în monoterapie sau în combinaţie cu epoprostenol, demonstrând îmbunătăţirea capacităţii de efort, a clasei funcţionale, a parametrilor hemodinamici şi ecocardiografici şi a intervalului de timp până la agravarea clinică[1]. În studiul COMPASS 2 s-a testat eficienţa dublei combinaţii (bosentan cu sildenafil), demonstrând însă că asocierea bosentan la terapia de fond cu sildenafil nu a fost superioară monoterapiei cu sildenafil în privinţa obiectivului de morbimortalitate[24]. Dozele recomandate pentru iniţierea terapiei sunt de 62,5 mg x 2/zi, crescute până la 125 mg x 2/zi. Printre efectele adverse ale tratamentului cu bosentan, se numără: cefalee, flushing, reducere uşoară a valorilor hemoglobinei, edeme periferice. Totodată, există posibilitatea apariţiei atrofiei testiculare şi a infertilităţii masculine. Creşterea valorilor transaminazelor hepatice este întâlnită la aproximativ 10% dintre pacienţii care primesc tratament cu bosentan[1]. Creşterea transaminazelor este, de obicei, autolimitată şi frecvent asimptomatică (cazuri rare asociate cu icter), ce apare de cele mai multe ori în primele l6 săptămâni de terapie, dar au fost raportate şi cazuri la distanţă de la începerea tratamentului. Monitorizarea lunară a valorilor transaminazelor este indicată pe durata tratamentului cu bosentan şi, în cazul creşterilor importante sau simptomatice, este indicată reducerea dozelor sau chiar întreruperea tratamentului. Tratamentul cu bosentan este contraindicat pe perioada sarcinii din cauza riscului teratogen. De asemenea, bosentan poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale[1].

Ambrisentan este un antagonist selectiv al receptorilor ETA care a fost evaluat în două studii randomizate controlate (ARIES 1 şi 2), care au demonstrat efectul favorabil asupra simptomelor, capacităţii de efort, parametrilor

biologici (BNP), hemodinamici şi a intervalului de timp până la agravarea clinică la pacienţi cu HTAP idiopatică şi HTP asociată bolilor de ţesut conjunctiv, infecţiei HIV sau consumului de anorexigene[25], efecte ce persistă în timp (cel puţin 1 an)[1]. Doza aprobată este de 5 mg zilnic şi poate fi crescută la 10 mg/zi. S-au înregistrat creşteri ale transaminazelor (incidenţă între 0,8-3%), necesitând monitorizarea funcţiei hepatice, şi apariţia edemelor periferice[1].

Macitentan este un antagonist necompetitiv al receptorilor de endotelină, a cărui eficienţă a fost demonstrată în studiul SERAPHIN, efectuat la 472 de pacienţi cu HTAP idiopatică sau ereditară, asociată bolilor de ţesut conjuctiv, infecţiei cu HIV, medicamentelor sau toxinelor şi pacienţi cu HTAP persistentă după corecţia şunturilor sistemico-pulmonare. Obiectivul principal a fost decesul de orice cauză şi timpul până la apariţia evenimentelor legate de hipertensiunea pulmonară (agravarea bolii, iniţierea tratamentului cu prostanoizi administraţi intravenos sau subcutan, septostomie atrială sau transplant pulmonar), fiind primul studiu cu preparate orale care a avut obiectiv principal de morbi-mortalitate. S-a demonstrat scăderea obiectivului combinat de morbi-mortalitate (46,4% -placebo vs 38%-macitentan 3 mg vs 31.4%-macitentan 10 mg), dar şi creşterea capacităţii de efort (16,8 m pentru doza de 3 mg vs placebo şi 22 m pentru doza de 10 mg vs placebo)[26]. Doza recomandată este de 10 mg/zi în priză unică. Macitentan pare să nu fie asociat cu creşterea transaminazelor; în schimb, s-a observat creşterea frecvenţei anemiei (<8 g/dl) la doze de 10 mg/zi (4,3%). Alte efecte adverse ale macitentan sunt: nazofaringită, edeme periferice, cefalee[26].

INHIBITORII DE FOSFODIESTERAZĂ

Inhibarea enzimei care degradează cGMP, fosfodiesteraza 5 (PDE-5) are ca rezultat vasodilataţie mediată pe calea NO/cGMP şi efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. Cei trei inhibitori ai PDE-5 aprobaţi pentru tratamentul disfuncţiei erectile au fost studiaţi în tratamentul HTP: sildenafil, tadalafil şi vardenafil, substanţe care produc vasodilataţie pulmonară, dar care prezintă diferenţe în ceea ce priveşte kinetica vasorelaxării pulmonare (cel mai rapid efect fiind obţinut cu vardenafil), selectivitatea pentru circulaţia pulmonară (doar sildenafilul şi tadalafilul fiind selective) şi impactul asupra saturaţiei arteriale a oxigenului (crescută semnificativ doar după administrarea de sildenafil care are, din acest punct de vedere, efecte egale cu administrarea de NO inhalator).

Sildenafil este un inhibitor selectiv al PDE-5 cu administrare orală, care şi-a dovedit în studii clinice eficienţa în tratamentul pacienţilor cu HTAP. Un studiu clinic randomizat, controlat (SUPER-1) efectuat la pacienţi cu HTAP, cei mai mulţi în clasă funcţională II-III, la care s-a administrat sildenafil (20, 40 sau 80 mg de trei ori/zi) a confirmat creşterea capacităţii de efort (creşterea distanţei la TM6M), ameliorarea simptomatică (îmbunătăţirea clasei funcţionale) şi hemodinamică (reducerea PAPm) fără a se înregistra o scădere semnificativă a incidenţei agravărilor clinice comparativ cu placebo, efecte menţinute şi la reevaluarea la un an[27]. Doza aprobată este de 20 mg x 3/zi, dar frecvent este recomandată creşterea dozelor (la 40 sau 80 mg x 3/zi), ameliorarea capacităţii de efort fiind dependentă de doză. Principalele efecte adverse ale tratamentului cu sildenafil sunt legate de vasodilataţie: cefalee, flushing, epistaxis, dispepsie, diaree, congestia nazală[1]. Cea mai îngrijorătoare reacţie adversă este posibilitatea apariţiei hipotensiunii arteriale, de aceea este de preferat începerea tratamentului cu doze scăzute, în special la pacienţii cu stări presincopale. Este contraindicată administrarea concomitentă cu nitraţii, existând riscul unei hipotensiuni severe refractare.

Tadalafil este un inhibior selectiv de PDE-5 administrat în doză unică zilnică (2,5, 10,

20 sau 40 mg), ale cărui efecte au fost evaluate într-un studiu randomizat controlat (PHIRST) efectuat la 406 pacienţi cu HTAP (idiopatică, asociată infecţiei HIV, bolilor de ţesut con-juctiv, dar şi şunturilor sistemico-pulmonare), predominant în clasă funcţională OMS II şi III, demonstrând creşterea distanţei parcurse la TM6M, a calităţii vieţii, a timpului până la agravarea clinică şi a parametrilor hemodinamici (creşterea indexului cardiac, scăderea PAPm şi a RVP), dar fără îmbunătăţirea clasei fun-cţionale OMS28_ Reacţiile adverse ale terapiei cu tadalafil sunt aceleaşi cu ale tratamentului cu sildenafil.

Vardenafil este un inhibitor al fosfodiesterazei-5 care a fost administrat la pacienţi stabili, în clasă funcţională OMS II sau III, cu HTAP idiopatică, asociată bolilor de ţesut conjunctiv sau şunturilor sistemice-pulmonare corectate. Vardenafil administrat în doză de 5 mg x 2/zi a demonstrat creşterea capacităţii de efort (obiectivată prin distanţa parcursă la TM6M), ameliorarea simptomatologiei, inclusiv a clasei funcţionale şi a parametrilor hemodinamici, precum şi creşterea timpului până la agravarea clinică[29]. Efectele adverse sunt cele ale clasei.

Stimulatorii de guanilat ciclază solubilă. Riociguat este primul preparat din această clasă care, spre deosebire de inhibitorii de PDE-5, ce favorizează vasodilataţia mediată de NO prin scăderea degradării GMPc, acţionează diferit pe calea NO/GMPc. Riociguat are mecanism dublu de acţiune, acţionând sinergic cu NO endogen, dar şi direct, prin stimularea guanilat-ciclazei solubile, independent de disponibilitatea NO, determinând creşterea GMPc. Doza iniţială recomandată este de 1 mg x 3/zi, cu creştere progresivă (în funcţie de simptomatologie şi de tensiunea arterială sistolică, care trebuie să se menţină peste 95 mmHg) până la doza maximă de 2,5 mg x 3/zi. Reacţiile adverse cele mai frecvente sunt cefalee, hipotensiune, ameţeli, dispepsie, diaree, edeme periferice, iar dintre reacţiile adverse majore: sincopa, insuficienţa cardiacă dreaptă, sângerările de la nivelul tractului respirator (epistaxis şi hemoptizii). Este contraindicată administrarea în sarcină din cauza efectelor teratogene. Eficacitatea riociguat la pacienţii cu HTAP a fost studiată într-un studiu randomizat controlat placebo (PATENT-I) ce a inclus 443 pacienţi cu HTAP în clasa funcţională II sau III OMS (cu tratament de fond cu un antagonist al receptorilor de endotelină - bosentan sau un prostanoid, demonstrând creşterea capacităţii de efort obiectivată prin distanţa parcursă la TM6M, a clasei funcţionale, ameliorarea parametrilor hemodinamici şi a timpului până la agravarea clinică[30], efecte benefice ce s-au menţinut în timp. Cel mai frecvent efect advers a fost sincopa. Administrarea riociguat în asociere cu inhibitorii de fosfodiesterază-5 este contraindicată din cauza hipotensiunii arteriale.

Tabelul 7 rezumă indicaţiile monoterapiei vasodilatatoare la pacienţii cu HTAP în funcţie de clasa funcţională OMS.

TERAPIA COMBINATĂ

Terapia combinată se referă la administrarea simultană a două sau trei clase de medicamente specifice administrate în HTAP, fie prin iniţierea simultană a tratamentului cu două sau mai multe medicamente (terapie combinată iniţială), fie prin adăugarea unui al doilea (sau al treilea) medicament dacă medicaţia iniţială nu este suficientă (terapie combinată secvenţială). Astfel, obiectivul terapiei este atingerea ţintelor terapeutice (clasa funcţională OMS I sau II şi normalizarea nivelului plasmatic al BNP/NT-proBNP, a parametrilor de funcţie ventriculară dreaptă şi a indexului cardiac de repaus) şi încadrarea pacientului într-o clasă de risc scăzut de mortalitate la 1 an.

Terapia combinată iniţială. Singura combinaţie iniţială de medicamente care are indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B la pacienţii cu HTAP în clasa funcţională II şi III

TABELUL 7. **Indicaţiile monoterapiei în HTAP în funcţie de clasa de recomandare şi nivelul de evidenţă şi clasa funcţională OMS** (modificat după 1)

Tratament	Clasa de recomandare şi nivelul de evidenţă		
	Clasa II OMS	Clasa III OMS	Clasa IV OMS
Blocante ale canalelor de calcluţ	1-C	1-C	-
Analogi de prostacicline			
Epoprostenol	-	I-A	I-A
Iloprost inhalator	-	I-B	IIb-C
Iloprost intravenos	-	IIa-C	IIb-C
Treprostinil subcutanat	-	1-B	IIb-C
Treprostinil intravenos	-	IIa-C	IIb-C
Treprostinil inhalator	-	1-b	IIb-C
Treprostinil oral	-	IIb-B	-
Beraprost	-	IIb-B	-
Agonişti ai receptorilor IP			
Selexipag	1-B	I-B	-
Anatagonişti ai receptorilor endotelinei			
Bosentan	I-A	I-A	IIb-C
Ambrisentan	I-A	I-A	IIb-C
Macitentan	I-B	I-B	IIb-C
Inhibitori PDE-5			
Sildenafil	I-A	I-A	IIb-C
Tadalafil	I-B	I-B	IIb-C
Vardenafil	IIb-B	IIb-B	IIb-C
Stimulatori ai guanilat ciclazei solubile			
Riociguat	I-B	1-B	-

IP, receptorii IP ai prostaciclinei; *PDE-5,* fosfodiesteraza-5.

OMS este reprezentată de combinaţia *ambrisentan şi tadalafil*[1]. Această recomandare se bazează pe rezultatele studiului AMBITION, efectuat la 500 de pacienţi cu HTAP netrataţi anterior, care au primit terapie combinată cu ambrisentan 10 mg şi tadalafil 40 mg, ce a demonstrat atât îmbunătăţirea TM6M, cât şi a obiectivului combinat de eşec clinic (deces, spitalizare pentru agravarea HTP, progresia bolii, răspuns inadecvat pe termen lung) la pacienţii ce au primit terapia combinată faţă de cei cu monoterapie[3] 1.

Utilizarea unui alt antagonist al receptorilor de endotelină în combinaţie cu alt inhibitor de PDE-5 are indicaţie de clasă IIa, nivel de evidenţă C la pacienţii în clasă funcţională II şi III şi de clasă IIb, nivel de evidentă C la pacienţii în clasă funcţională IV OMS[1].

In cazul pacienţilor non-responderi, dar şi al celor netrataţi, cu risc înalt, trebuie luată în considerare terapia combinată iniţială ce conţine analogi de prostaciclină administraţi intravenos (de exemplu, *bosentan+epoprostenol intravenos,* cu sau fără *sildenafil* la pacienţii în clasă funcţională III şi IV OMS (indicaţie de clasă IIa nivel de evidenţă C)1, recomandare ce se bazează pe două studii de mici dimensiuni, nerandomizate. Într-unul din aceste studii, s-a administrat terapie triplă iniţială (bosentan+sildenafil+epoprostenol intravenos) la 19 pacienţi cu HTAP în clasă funcţională III şi IV NYHA, evidenţiindu-se efecte benefice clinice (distanţa parcursă la TM6M, ameliorarea clasei funcţionale) şi hemodinamice (PAPm, RVP, indexul cardiac) pe termen lung (32 ± 19 luni)[3] 2.

Tripla combinaţie cu un alt antagonist al receptorilor de endotelină, un inhibitor de PDE-5 şi treprostinil subcutanat sau alt analog de prostaciclină intravenos la pacienţii cu HTAP în clasă funcţională III şi IV OMS are indicaţie de clasă IIb, nivel de evide ţă C[1].

Terapia combinată secvenţială. In cazul răspunsului clinic inadecvat la monoterapia sau terapia combinată iniţială, se recomandă terapia secvenţială dublă sau triplă. Indicaţiile terapiei combinate secvenţiale la pacienţii cu HTAP în clasă funcţională II sau III OMS sunt[1]:

- macitentan adăugat la sildenafil, riociguat adăugat la bosentan, selexipag adăugat la un antagonist al receptorilor de endotelină sau/şi un inhibitor de PDE-5 şi sildenafil adăugat la epoprostenol (doar la cei în clasă funcţională III OMS) (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B);
- treprostinil inhalator adăugat la sildenafil sau bosentan (indicaţie de clasă IIa, nivel de evidenţă B), tadalafil adăugat la bosentan (indicaţie de clasă IIa, nivel de evidenţă C);
- iloprost inhalator adăugat la bosentan (indicaţie de clasă IIb, nivel de evidenţă B), ambrisentan adăugat la sildenafil, bosentan adăugat la sildenafil sau sildenafil adăugat la bosentan şi alte combinaţii duble sau triple şi bosentan adăugat la epoprostenol doar la cei în clasa funcţională III (indicaţie de clasă IIb, nivel de evidenţă C).

La pacienţii cu HTAP clasă funcţională IV OMS sunt permise toate combinaţiile de mai sus (indicaţie de clasa IIa sau IIb, nivel de evidenţă C şi B pentru sildenafil asociat epoprostenol).

Eficacitatea terapiei combinate a fost demonstrată de o meta-analiză care a inclus 6 studii randomizate controlate şi un total de 858 pacienţi ce au primit terapie combinată şi care a arătat reducerea riscului de agravare clinică, creşterea distanţei parcurse la TM6M şi ameliorarea parametrilor hemodinamici (scăderea PAPm, a presiunii din AD, a PVR) la pacienţii cu terapie combinată, iar incidenţa reacţiilor adverse a fost similară. Diferenţa în privinţa mortalităţii de orice cauză nu a fost semnificativă statistic, posibil din cauza incidenţei reduse a deceselor la pacienţii cu HTAP trataţi în studiile clinice[33].

TERAPIA INSUFICIENŢEI CARDIACE DREPTE AVANSATE

În cazul agravării progresive a disfuncţiei ventriculare drepte sau al unor comorbidităţi care determină insuficienţă cardiacă dreaptă acută pacientii cu HTAP necesită monitorizare şi tra ament în secţia de terpie intensivă (STI). Criteriile de admitere în STI sunt scăderea saturaţiei venoase centrale a 02 (<60%), creşterea nivelului seric al lactatului, oligoanuria[1]. Managementul pacienţilor în STI include: tratamentul cauzei agravării insuficienţei cardiace (anemia, aritmiile, comorbidităţile, infecţiile), reechilibrarea balanţei hidrice cu fluide intravenos sau diuretice intravenos, scăderea postsarcinii VD cu analogi de prostaciclină administraţi parenteral sau inhalator sau NO inhalator, creşterea debitului cardiac cu agenţi inotrop pozitivi (dobutamina, levosimendan sau inhibitori de fosfodiesterază-3 - milrinonă), menţinerea presiunii de perfuzie sistemice cu medicaţie vasopresoare (noradrenalină sau vasopresină), utilizarea metodelor de asistenţă a ventriculului drept - dispozitive de tip ECMO *(extracorporeal membrane oxygenation)* veno-arterial ca punte către transplant sau către recuperare[1].

Tratamentul intervenţional

Septostomia atrială cu balon este o intervenţie paleativă de tratament al HTP care constă în realizarea unei comunicări interatriale prin tehnici intervenţionale. Crearea unei comunicări intraatriale cu şunt dreapta-stânga determină creşterea debitului sistemic (cu desaturarea în oxigen a sângelui arterial, dar cu creşterea transportului sistemic de oxigen) şi determină scăderea presarcinii VD (cu reducerea presiunii telediastolice a VD şi a stresului parietal, ameliorarea funcţiei VD şi

reducerea ischemiei miocardice) şi reducerea stazei sis-temice. Scăderea oxigenării va fi compensată ulterior prin poliglobulie. Prin toate aceste consecinţe, septostomia atrială poate conduce la o ameliorare ci inică[1], dovezile arătând ameliorarea parametrilor hemodinamici (indexul cardiac, PAD) şi a capacităţii de efort (TM6M) [1], însă nu s-a demonstrat impactul asupra supravieţuirii pe termen lung în studii randomizate controlate. Indicaţiile de septostomie includ pacienţii cu clasă funcţională III sau JV OMS, cu sincope repetate şi/sau insuficienţă cardiacă dreaptă refractară la toate tratamentele disponibile; intervenţie „punte" până la transplantul cardiac; absenţa altei posibilităţi terapeutice (indicaţie de clasă Ilb, nivel de evidenţă C)[1]• Până în prezent, procedura s-a indicat în principal în HTAP idiopatică severă, dar şi în HTAP asociată cu cardiopatii congenitale corectate chirurgical, boli de ţesut conjunctiv, HTP tromboembolică, boală pulmonară veno-ocluzivă şi hemangiomatoză capilară pulmonară. Procedura este contraindicată la pacienţi în stadii avansate de boală cu PAD >20 mmHg şi saturaţia oxigenului în repaus <85% în aerul ambiental [1].

Tratamentul chirurgical

Transplantul pulmonar şi transplantul cord-plămân rămân singura metodă terapeutică la pacienţii care nu răspund la tratamentul medical. Prognosticul pe termen lung al pacienţilor cu HTAP trataţi medicamentos rămâne incert. Până la 25% dintre pacienţii cu HTAP idiopatică nu prezintă răspuns la terapia medicamentoasă şi prognosticul pacienţilor care rămân în clasă funcţională m sau /V NYHA rămâne nefavorabil. Prognosticul pacienţilor cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv este mai nefavorabil decât al pacienţilor cu HTAP idiopatică, chiar în condiţiile terapiei cu analogi de prostaciclină, în vreme ce pacienţii cu HTP asociată cardiopatiilor congenitale au o supravieţuire mai bună. Prognosticul cel mai nefavorabil îl au pacienţii cu boală pulmonară veno-ocluzivă şi hemangiomatoză capilară pulmonară pentru care nu există tratament medical eficient şi care ar trebui incluşi pe lista de transplant de la diagnostic[1]•

Indicaţiile transplantului pulmonar sunt reprezentate de pacienţii cu HTAP în clasă funcţională OMS rn şi IV cu răspuns clinic inadecvat, şi anume factori de prognostic nefavorabil prezenţi (Tabelul 6) în pofida terapiei medicale maximale (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C) I_

Tipurile de transplant includ transplantul unui plămân, transplantul ambilor plămâni şi transplantul combinat cord-plămân. Actual, majoritatea pacienţilor primesc transplant bipulmonar, conform indicaţiilor Societăţii Internaţionale de Transplant Cardiac şi Pulmonar. La pacienţii cu HTAP asociată cardiopatiilor congenitale, dacă leziunea cardiacă congenitală este simplă, se indică transplantul bipulmonar cu repararea defectului cardiac, dacă leziunea este complexă, procedura de ales este transplantul cord-plămân[3 4]. Datele actuale privind supravieţuirea posttransplant pentru HTP descriu o supravieţuire de 52-75% la 5 ani şi de 45-66% la IO ani [1]•

Figura 11 ilustrează algoritmul de tratament la pacienţii cu HTAP.

Consideraţii legate de tratament în diferite tipuri de HTP

Boala veno-ocluzivă pulmonară şi hemangiomatoza capilară pulmonară. Tratamentul curativ al acestor tipuri particulare de HTAP este reprezentat de transplantul pulmonar. Pacienţii trebuie îndrumaţi către un centru de transplant imediat ce diagnosticul a fost stabilit 1, supravieţuirea peste 2 ani de la diagnostic în absenţa transplantului fiind foarte rară[3 6]. Oxigenoterapia este indicată în prezenţa hipoxemiei de repaus sau apărute la efort pentru menţinerea unei saturaţii a oxigenului peste 90%. Terapiile specifice HTAP şi, mai ales, epoprostenol intravenos trebuie administrare cu precauţie din cauza riscului crescut de edem pulmonar acut. Există date ce demonstrează ameliorarea clinică persistentă la administrarea

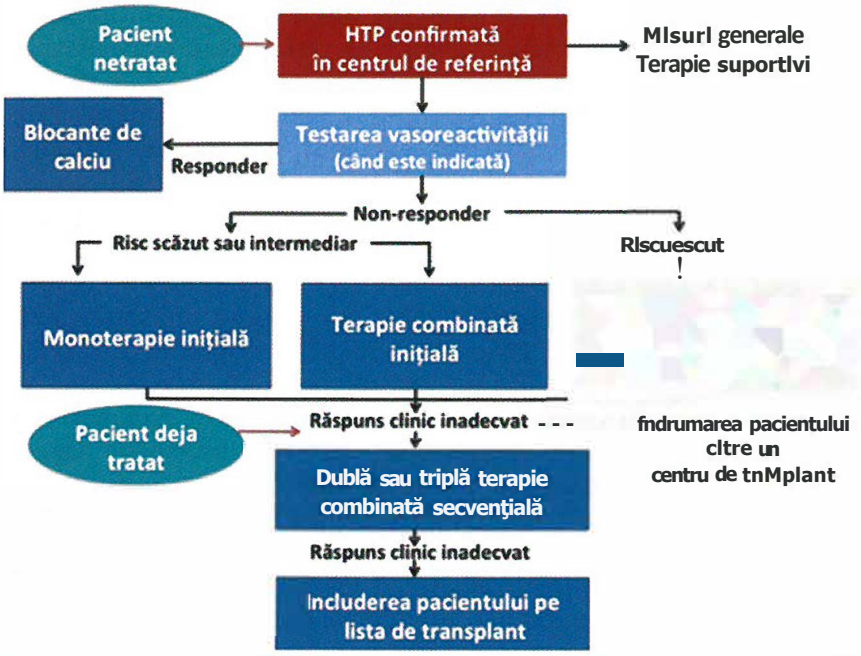


Figura 11. - Algoritmul de tratament al pacienţilor cu hipertensiune arterială pulmonară (reprodus după 35).

terapiilor HTAP în cazuri individuale (epoprostenol în doze crescute lent, bosentan, sildenafil)36, dar acestea trebuie administrate doar în centrele de referinţă pentru HTP şi ca punte către transplant.

Hipertensiunea pulmonară asociată bolilor cordului stâng. Tratamentul acestei forme de HTP este tratamentul maximal al bolii de bază, cuprinzând înlăturarea barajului mecanic valvular sau ameliorarea funcţiei miocardice prin medicamentele folosite în tratamentul insuficienţei cardiace (diuretice, nitraţi, hidralazină, inhibitori ai enzimei de conversie, beta-blocante, nesiritide şi agenţi inotropi) sau intervenţiile (dispozitivele de asistenţă ventriculară, chirurgia valvulară, terapia de resincronizare şi transplantul cardiac) folosite în tratamentul insuficienţei cardiace. Terapiile specifice HTAP au fost studiate la aceşti pacienţi în administrarea în condiţii acute sau în studii pe termen scurt cu analogi de prostaciclină, antagonişti ai receptorilor de endotelină, inhibitori ai fosfodiesterazei-5, riociguat, demonstrând ameliorarea parametrilor hemodinamici, a toleranţei la efort, a simptomatologiei. Nu există însă dovezi care să susţină utilitatea acestor terapii dincolo de situaţia acută (perioperator în transplantul cardiac sau implantarea dispozitivelor de asistenţă ventriculară). În prezent, terapiile aprobate pentru tratamentul HTAP nu sunt recomandate la pacienţii cu HTP asociată bolilor cordului stâng [1].

Hipertensiunea pulmonară asociată cu boli pulmonare şi/ sau hipoxie. Terapia HTP asociată bolilor respiratorii se adresează afecţiunii de bază. În cazul hipoxemiei, se recomandă oxigenoterapie pe termen lung. Tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu nu este recomandat, deoarece pot afecta schimburile gazoase prin inhibiţia vasoconstricţiei pulmonare hipoxice. Terapiile aprobate pentru tratamentul HTAP nu sunt recomandate la pacienţii cu HTP asociată afecţiunilor pulmonare [1].

Hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică (HTP-CTE). Trombendarterectomia pulmonară este standardul de aur al tratamentului în HTP-CTE (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C) [1], cu o mortalitate perioperatorie de 4,7% în centrele europene[4]. Evaluarea operabilităţii trebuie efectuată de către o echipă multidisciplinară în centre cu experienţă în efectuarea trombendarterectomiilor pulmonare, criteriile generale de operabilitate includ clasa functională OMS II-IV, RVP preoperatorie peste 300 dyne-sec•cm-5, accesibilitatea chirurgicală a trombilor în arterele pulmonare principale, lobare sau segmentare, absenţa comorbidităţilor severe [1•] Nu există contraindicatii ale tromb ndarterectomiei pulmonare în funcţie de vârsta pacientului, valorile PVR sau disfuncţia VD [1•] Edemul de reperfuzie, complicaţie precoce postoperatorie, poate necesita ECMO

veno-arterial, iar HTP severă persistentă postoperator poate fi susţinută cu ajutorul ECMO veno-venos până la efectuarea transplantului pulmonar de urgenţă [1]. Supravieţuirea la 5 ani este estimată între 84 şi 92,5%, indicând faptul că pacienţii care depăşesc perioada perioperatorie au un prognostic pe termen mediu foarte bun[37], în schimb prognosticul pacienţilor la care nu se realizează trombendarterectomia pulmonară sau la care există HTP persistentă postoperator este nefavorabil [1].

Angioplastia pulmonară percutană cu balon este o alternativă de tratament pentru pacienţii inoperabili din cauza afectării distale, inaccesibile chirurgical sau riscului perioperator crescut (clasă de recomandare IIb, nivel de evidenţă C) [1•] Rezultatele sunt bune, asemănătoare celor obţinute chirurgical: ameliorarea parametrilor hemodinamici (scăderea PAP medii şi creşterea debitului cardiac) şi parametrilor clinici (clasa funcţională NYHA, TM6M), dar frecvenţa complicaţiilor este crescută (edem pulmonar de reperfuzie) [1•]

HTP persistentă se caracterizează prin persistenţa valorilor presionale crescute în artera pulmonară postoperator, aproximativ 17% dintre pacienţii operaţi cu succes au HTP reziduală (persistentă)4. HTP recurentă postoperator este mai puţin frecventă şi este determinată de apariţia unui nou episod trombembolic după o trombendarterectomie pulmonară eficientă confirmată de reducerea valorilor presionale şi a RVP postoperator[37]. Tratamentul medical al pacienţilor cu HTP-CTE include anticoagulare orală pe termen lung (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C), terapie diuretică şi oxigenoterapie în caz de insuficienţă cardiacă sau hipoxemie. Se recomandă anticoagulare cu antivitamine K, neexistând date suficiente pentru eficacitatea şi siguranţa anticoagulantelor orale noi la aceşti pacienţi [1•] Terapiile specifice HTAP pot fi recomandate la pacienţii tehnic inoperabili, în prezenţa riscurilor chirurgicale inacceptabile sau la pacienţii cu HTP recurentă/ persistentă posttrombendarterectomie [1]. Riociguat a fost administrat la 261 din 446 pacienţi cu HTP-CTE inoperabili sau cu HTP persistentă/recurentă postoperator, determinând creşterea capacităţii de efort (distanţa parcursă la TM6M) şi scăderea PVR[38]. Astfel, riociguat este singurul tratament specific recomandat la aceşti pacienţi (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B); alte medicamente specifice aprobate pentru HTAP pot fi folosite *off-label* (indicaţie de clasă IIb, nivel de evidenţă B)1.

BIBLIOGRAFIE

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for tbe diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37:67-119.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer OS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinica! classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53.
3. Rich S, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition. Saunders Elsevier 2007: 1883-914.
4. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. Circulation 2011; 124: I973-1981.
5. Yuan JXJ, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. Circulation 2005; 111 :534-8.
6. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006; 114: 1417-31.
7. Dorfmuller P. Pathology of pulmonary vascular diseases. In: Pulmonary circulation. Diseases and their treatment. Ed. Peacock AJ, Naeije R, Rubin LJ, 4th Edition. CRC Press. Taylor & Francis Group 2016:61-78.
8. Ormiston ML, Morrell NW. Pathobiology of pulmonary hypertension. In: Pulmonary circulation. Diseases and their treatment. Ed. Peacock AJ, Naeije R, Rubin LJ, 4th Edition. CRC Press. Taylor & Francis Group 2016:79-95.
9. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019;53.
10. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-

occlusive disease, a recessive fonn of pulmonary hypertension. Nat Genet 20I4;46:65-69.
11. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary hypertension - physiology and pathobiology. J Am Coli Cardial 2013;62:D22-33.
12. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship bctwen the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. J Am Coli Cardio I 20I7;69:236-243.
13. Rich S., Dantzker DR, Ayres S, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-23.
14. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:685-713.
15. Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, et al. Follow-up of pulmonary hypertension with echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging 20I6;9:733-46.
16. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7: I07-114.
17. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. Eur J Heart Fail 2013;15:771-775.
18. Gomberg-Maitland M, Dufton C, Oudiz RJ, Benza RL. Compelling evidence of long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension? A clinical perspective. J Am Coli Cardiol 2011 ;57: 1053-1061.
19. Hoeper MM, Krarner T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J 2017;50:1700740.
20. Rhodes CJI, Wharton J, Howard L, et al. Iron defieieney in pulmonary arterial hypertension: a potential tberapeutic target. Eur Respir J 2011 ;38: 1453-1460.
21. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyelin) with conventional therapy for primary pulrnonary hypertension [see eomments]. N Engl J Med 1996;334:296-302.
22. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subeutaneous infusion of treprostinil, a prostaeyelin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-eontrolled trial. Am I Resp Crit Care Med 2002; 165:800-804.
23. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al, for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension N Engl J Med 2015; 373:2522-2533.
24. MeLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulrnonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015;46:405-413.
25. Galie' N, Olsehewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulrnonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, rnultieenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Cireulation 2008; 117:30I0-3019.
26. Pulido T, Adzerikho I, Channiek RN, et all. Maeitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013:369:809-18.
27. Galie N, Ghofrani AH, Torbicki A, et al., the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil Citrate Therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005,353 :2148-57.
28. Galie N, Brundage BI-I, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119:2894-2903.
29. Jing Z-C, Yu Z-X, Shen J-Y, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, plaeebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1723-1729.
30. Ghofrani H-A, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:330-340.
31. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015;3 73 :834-844.

32. Sitbon O, Ja"is X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J 2014;43: 1691-1697.
33. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinica! trial meta-analyses. Eur Heart J 2010;31:2080-2086.
34. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2015;34:l-15.
35. Ginghină C, Enache R, Coman IM. Hipertensiunea pulmonară. În: Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Ed. a 2-a rev. şi adăug. Bucureşti. Ed. Academiei Române 2017;781-828.
36. Montani D, O'Callaghan, Sava) L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. Respiratory Medicine 201 Q;104:S23-S32.
37. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2015; 24: 263-271.
38. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-329.

CAPITOLUL

35

Tromboembolismul pulmonar

Definiţie şi epidemiologie 727
Etiologie 727
Anatomie patologică şi fiziopatologie 728
Diagnostic clinic şi paraclinic 730
Tratamentul 738
Tratamentul *profilactic* 738
Tratamentul *fazei acute* 740
Tratamentul *de întreJinere* 744
Bibliografie 744

DEFINITIE SI EPIDEMIOLOGIE

Termenul „embolie" derivă etimologic din *(h)em* (cheag) şi *bolus* (a arunca), ceea ce aduce în minte imaginea clasică a discobolului: în cazul emboliei pulmonare „un proiectil" (tromb, aer, grăsime, lichid amniotic, corp străin, celule neoplazice etc.) este „aruncat" dintr-o sursă oarecare (deseori un tromb format în sistemul venos profund al venelor membrelor inferioare) în circulaţia pulmonară [1]. Tromboembolismul venos (TEV) cuprinde *tromboza venoasă profundă* (TVP) şi *embolia pulmonară* (EP)(TVP de aproximativ 3 ori mai frecventă faţă de EP); el poate fi letal în faza acută (EP acută este prezentarea clinică cea mai gravă a TEV) sau poate conduce la o serie de complicaţii pe termen lung: recurenţa, rezoluţia incompletă, hipertensiunea pulmonară (HTP) cronică tromboembolică (O. I-I% din pacienţi) şi sindromul posttrombotic[4]. În unele cazuri prima manifestare clinică a EP poate fi moartea subită[2]. Deoarece pacienţii cu vârsta peste 40 de ani au un risc crescut comparativ cu pacienţii mai tineri, iar riscul se dublează ulterior la fiecare deceniu, se aşteaptă un număr tot mai mare de pacienţi care vor fi diagnosticati cu TEV în viitor[3].

Incidenţa, dificil de investigat având în vedere că pacientul poate rămâne asimptomatic[4], creşte de la 1 caz per 10000 locuitori la cei sub 40 ani până la aproximativ I% anual la persoanele de peste 80 ani5. Statisticile confirmă faptul că embolia pulmonară reprezintă cea de-a treia cea mai frecventă afecţiune cardiovasculară, având o incidenţă anuală totală în Europa de 100-200 la I00.000 de locuitori6. Majoritatea pacienţilor cu EP acută care primesc tratament anticoagulant adecvat supravieţuiesc, rata mortalităţii la 3 luni fiind de 15-18%4. Pacienţii care prezintă şoc la debut au o rată a mortalităţii de 3-7 ori mai mare, majoritatea deceselor producându-se în prima oră de la prezentare[4].

ETIOLOGIE

Embolii pot proveni din trombi localizaţi la nivelul venelor profunde ale membrelor in-

ferioare, venei cave inferioare, a venelor abdomino-pelvine, a venelor din jumătatea superioară a corpului (de 10 ori mai puţin frecventă decât cele de la nivelul venelor membrelor inferioare, în creştere însă în condiţiile unui număr sporit de implanturi de cardiostimulatoare sau defibrilatoare dar şi de montare a cateterelor venoase permanente pentru administrarea de chimioterapice sau nutriţie parenterală)4, din cordul drept (aproximativ 4%)[7] şi foarte rar se pot forma *in situ* la nivelul arterelor pulmonare (implică o afectare inflamatorie preexistentă a patului arterial pulmonar, anomalii ale funcţiei plachetare şi/sau un status procoagulant)4. Cea mai frecventă cauză a EP o reprezintă TVP a membrelor inferioare (90%), majoritatea pacienţilor cu TVP au trombi localizaţi proxima) şi se complică cu EP în 40-50% din cazuri, adesea fără manifestări clinice[2].

Factorii predispozanţi pentru TEV au fost enunţaţi de către Rudolf Ludwig Carl Yirchow (1859) în cadrul triadei: stază venoasă, hipercoagulabilitate sanguină şi injuria peretelui venos, activată ca urmare a interacţiunii factorilor de risc permanenţi cu cei temporari (conjuncturali) (Tabelul 1). TEV este „provocat" atunci când se produce într-un context tranzitor (cu durata de 6 săptămâni până la 3 luni înainte de producerea EP) şi „neprovocat" în celelalte cazuri[2].

TABELUL 1. **Factorii predispozanţi pentru TEV** (modificat după Rogers et al, Anderson şi Spencer)3, [8]

Factori de risc puternici (odds ratio >10)
• TEV în antecedente
• Infarctul miocardic (în ultimele 3 luni)
• Spitalizarea pentru manifestări de insuficienţă cardiacă sau fibrilaţie/flutter atrial (în ultimele 3 luni)
• Traumatism major
• Fractură a membrelor inferioare
• Protezare de şold sau genunchi
• Leziuni ale măduvei spinării

Factori de risc moderaţi (odds ratio 2-9)
• Liniile venoase centrale
• Insuficienţa cardiacă congestivă sau insuficienţa respiratorie
• Accidentul vascular cerebral ou paralizie
• Tromboza venoasă superficială
• Infecţia (în special pneumonia, infecţia tractului urinar şi HIV)
• Intervenţia artroscopică la genune.hi
• Trombofilia
• Boala autoimună
• Transfuzia de sânge
• Terapia contraceptivă orală
• Terapia de substituţie hormonală (în funcţie de formulă)
• Chimioterapia
• Administrarea agenţilor de stimulare a eritropolezeĭ
• Fertilizarea in vitro
• Perioada postpartum
• Neoplaziile (cel mai mare risc în afectarea metastatică)
• Boala inflamatorie a intestinului
Factori de risc slabi (odds ratio <2)
• Vârsta avansată
• Sarcina
• Boala varicoasă
• Diabetul zaharat
• Hipertensiunea arterială
• Obezitatea
• Imobilizare prelungită (de exemplu, repaus la pat >3 zile, călătorie prelungită cu maşina sau avionul)
• Intervenţia chirurgicală laparoscopică (de exemplu, colecistectomia)

ANATOMIE PATOLOGICĂ ŞI FIZIOPATOLOGIE

Trombii formaţi la nivelul venelor profunde ale membrelor inferioare migrează (embolizează) în patul arterial pulmonar, traversând vena cavă inferioară şi apoi cavităţile cardiace drepte, consecinţele hemodinamice fiind corelate cu importanţa masei embolice şi statusul anterior al circulaţiei pulmonare. Trombii venoşi de calibru mare proveniţi din venele proximale se pot opri la bifurcaţia arterei pulmonare (embol „în şa") sau pot obstrua o arteră principală sau arterele lobare deter-

minând o reducere bruscă şi importantă a patului arterial pulmonar urmată de insuficienţă ventriculară dreaptă acută, şoc şi adesea deces[4]. Consecinţe hemodinamice similare pot genera şi embolizările bruşte ale unei cantităţi mari de trombi de dimensiuni medii sau chiar mici. Trombii de dimensiuni mici, proveniţi din venele gambei sau din bazin sau fragmente ale trombilor mari din venele proximale, pot obstrua ramuri arteriale sublobare sau artere distale. La subiecţii fără afecţiuni cardiovasculare sau pulmonare preexistente, circulaţia bronşică oferă o alternativă de flux sanguin care poate susţine parenchimul pulmonar în condiţiile obstruării sistemului arterial, iar compromiterea acesteia favorizează apariţia leziunilor de infarct pulmonar[4]. Astfel, embolii mici distali pot crea zone de necroză ischemică pulmonară cu hemoragie alveolară care produc hemoptizie, pleurită şi revărsat pleural, de obicei uşoare - „infarctul pulmonar", o situaţie relativ rară (sub 30% din cazurile de EP) întâlnită mai ales la vârstnici, care apare la 24-48 de ore de la obstrucţia trombotică a unui ram arterial pulmonar segmentar sau subsegmentar, de obicei cu efect minim asupra schimbului de gaze, efect care devine însă important la pacienţii cu afectare cardiorespiratorie preexistentă[2].

Insuficienţa ventriculară dreaptă datorată supraîncărcării de presiune, este considerată principala cauză de deces în EP severă[2]. *Obstrucţia anatomică* (presiunea arterială pulmonară creşte numai dacă embolii ocluzionează mai mult de 30-50% din suprafaţa totală a secţiunii transversale a patului arterial pulmonar)9 şi *vasoconstricţia* (mediată de eliberarea de tromboxan A2 şi serotonină, ce contribuie la creşterea iniţială a rezistenţei vasculare pulmonare, efect reversibil la administrarea de vasodilatatoare) [10] conduc la creşterea rezistenţei vasculare pulmonare şi la o scădere proporţională a complianţei arteriale, cu dilatarea ventriculului drept (VD) şi modificarea proprietăţilor contractile ale acestuia (mecanism Frank-Starling). Gradul de adaptare imediată este limitat, deoarece un VD fără precondiţionare şi cu pereţi subţiri este incapabil să genereze o presiune medie în artera pulmonară mai mare de 40 mmHg[2]. Prelungirea timpului de contracţie al VD în timpul diastolei precoce a ventriculului stâng conduce la bombarea spre stânga a septului interventricular, umplerea ventriculului stâng (VS) fiind obstrucţionată în diastola precoce (desincronizarea celor doi ventriculi este exacerbată de apariţia blocului de ramură dreaptă), iar aceasta duce la o reducere a debitului cardiac care contribuie la hipotensiunea sistemică şi la instabilitatea hemodinamică [11]. Nivelurile circulante ridicate ale biomarkerilor de leziune miocardică indică faptul că ischemia VD are o importanţă fiziopatologică în faza acută a EP, infarctul de VD consecutiv unei EP este neobişnuit, dar este posibil ca dezechilibrul dintre cererea şi oferta de oxigen să conducă la deteriorarea cardiomiocitelor şi la reducerea în continuare a forţei contractile a VD [12].

Insuficienţa respiratorie din EP reprezintă în principal consecinţa tulburărilor hemodinamice, zonele cu flux redus aferente vaselor obstrucţionate, combinate cu zonele de hipervascularizaţie din patul capilar deservit de vase neobstrucţionate determină apariţia unui dezechilibru de ventilaţie-perfuzie ce contribuie la hipoxemie [13]. La aproximativ o treime din pacienţi, poate fi detectat ecocardiografic un şunt dreapta-stânga printr-un *foramen ovale patent,* produs de un gradient de presiune inversat între atriul drept şi atriul stâng care generează o hipoxemie severă şi un risc crescut de embolie paradoxală şi accident vascular cerebral [14].

Materialul trombotic embolizat în patul arterial pulmonar poate suferi un proces de fibrinoliză, organizare şi/sau recanalizare. În mai puţin de 0.5% din cazurile de EP acută, nonfatală, organizarea cronică a embolilor realizează o obstrucţie vasculară semnificativă conducând la HTP cronică tromboembolică, o entitate cu o patogeneză în cadrul căreia, pe lângă obstrucţia trombotică, un rol important îl joacă

remodelarea vasculară şi eliberarea de citokine şi mediatori vasculotrofici care conduc la dezvoltarea unei vasculopatii pulmonare similare celei din HTP idiopatică15_

DIAGNOSTIC CLINIC ŞI PARACLINIC

Diagnosticul EP porneşte de la formularea suspiciunii clinice, iar simptomatologia nespecifică sau chiar, uneori, absentă impune pentru obţinerea unui diagnostic de certitudine coroborarea informaţiilor legate de prezenţa factorilor predispozanţi pentru TEV cu datele oferite de biomarkeri şi investigaţiile imagistice.

TABLOU CLINIC

Cele mai frecvente semne şi simptome de TEP sunt dispneea (cel mai frecvent simptom), tahipneea (cel mai frecvent semn), durerea toracică, pre-sincopa/sincopa şi hemoptiziile, acestea variind ca amploare în funcţie de importanţa emboliei (dimensiune şi localizare) şi de tarele cardiopulmonare asociate[2]. Hipotensiunea arterială şi şocul sunt prezentări clinice rare dar importante având în vedere că indică EP centrală şi/sau o rezervă hemodinamică sever redusă[2]. Dispneea poate fi uşoară, poate fi sesizată ca agravare a unei dispnei preexistente sau se poate însoţi de hipoxemie importantă la pacienţii severi. Durerea toracică este cauzată deseori de iritaţia pleurală secundară emboliilor distale cu infarctizare pulmonară, dar uneori poate sugera angor tipic (probabil în contextul ischemiei de VD) şi necesită efectuarea unui diagnostic diferenţial cu sindroamele coronariene acute sau cu disecţia de aortă. Sincopa este rară şi poate surveni independent de prezenţa instabilităţii hemodinamice 16. Hemoptiziile apar prin ruptura anastomozelor dintre arterele bronşice şi cele pulmonare cu extravazare în alveole şi bronhii, suprasolicitate în cazul obstrucţiei la nivelul circulaţiei arteriale pulmonare prin creşterea fluxului dinspre circulaţia sistemică. La pacienţii cu insuficienţă ventriculară dreaptă acută pot fi prezente: jugularele turgescente, galopul ventricular drept, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, hepatomegalie, tahicardie, hipotensiune arterială şi şoc cardiogen. Moartea subită poate fi manifestarea de debut a evenimentului tromboembolic la pacienţii cu criterii de risc înalt. Infarctul pulmonar, survenit ca urmare a obstrucţiei unui ram arterial pulmonar periferic, se poate exprima clinic prin dispnee, durere toracică pleuritică, subfebrilitate, tuse, hemoptizie, diaforeză şi frecătură pleurală. Uneori EP poate fi complet asimptomatică sau poate fi descoperită întâmplător în timpul unui demers diagnostic pentru o altă patologie sau la autopsie[2]. Anticoagularea inadecvată, masa trombotică de mari dimensiuni, trombii reziduali, recurenţa evenimentului embolie pot determina în timp dezvoltarea HTP tromboembolice cronice, cu semne şi simptome nespecifice sau absente iniţial, dar cu dezvoltarea progresivă a insuficienţei cardiace drepte[4].

EVALUAREA PROBABILITĂŢII CLINICE DE EP

În contextul polimorfismului clinic şI a simptomatologiei nespecifice a EP s-a recurs la implementarea scorurilor de predicţie clinică, bazate pe coexistenţa anumitor factori predispozanţi şi a semnelor şi simptomelor de TVP sau EP, cele mai cunoscute fiind scorul Wells şi scorul Geneva revizuit (Tabelul 2)[21].

Au fost elaborate şi validate scoruri pentru stratificarea avansată a riscului asociat EP la pacienţii fără. şoc cardiogen sau instabilitate hemodinamică la prezentare: scorul Bova (Tabelul 3) şi scorul FAST (Tabelul 4).

TABELUL 2. **Scoruri de predicţie clinică pentru TEP2**

Scorul Wells	**Versiunea originală [17]**	**Versiunea simplificată [18]**
Antecedente de EP sau TVP	1.5	1
Frecvenţă cardiacă 100 bpm	1.5	I
Intervenţie chirurgicală sau imobilizare în ultimele 4 săptămâni	1.5	I
Hemoptizie	1	1
Neoplazie activă	I	I
Semne clinice de TVP	3	I
Diagnostic alternativ mai puţin probabil decât EP	3	1
Probabilitate clinici		
Scorul cu trei nivele		
Scăzută	0-1	N/A
Intermediară	2-6	N/A
Înaltă	7	N/A
Scorul cu două nivele		
EP improbabilă	0-4	0-1
EP probabilă	5	22
Scorul Geneva revizuit	**Versiunea originali [19]**	**Versiunea simpHft:iâ...alo'**
Frecvenţă cardiacă		
75-94 bpm	3	I
2.95 bpm	5	2
Intervenţie chirurgicală sau fractură în ultima lună	2	I
Hemoptizie	2	I
Neoplazie activă	2	I
Durere unilaterală a membrelor inferioare	3	1
Durere la palparea venelor membrelor inferioare şi edem unilateral	4	1
Vârsta >65 ani	I	I
Probabilitate clinici		
Scorul cu trei nivele		
Scăzută	0-3	0-1
Intermediară	4-10	2-4
Înaltă	2.11	25
Scorul cu două nivele		
EP improbabilă	0-5	0-2
EP probabilă	26	23

bpm = bătăi pe minut; *TVP* = tromboză venoasă profundă, *EP* = embolie pulmonară.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

Investigaţiile paraclinice, în special cele imagistice, au un rol important în confirmarea sau infirmarea suspiciunii clinice de EP. Primele investigaţii care sunt efectuate uzual în urgenţă includ examenele de laborator, uneori deter-

minarea gazelor sanguine, radiografia toracică şi electrocardiograma.

TABELUL 3. **Scorul Bova pentru stratificarea avansată a riscului asociat EP la pacienţii fără şoc cardiogen sau instabilitate hemodinamică la prezentare[22, 23]**

Variabilă	Punctaj
Creşterea nivelului troponinelor cardiace	2
Disfuncţie a ventriculului drept (ecocardiografie sau angio CT pulmonar)	2
Frecvenţa cardiacă 2 ll O bpm	1
Tensiunea arterială sistolică 90-100 mmHg	2

Clase de risc: Risc redus 0-2 puncte; Risc intermediar-redus 3-4 puncte; Risc intermediar-înalt >4 puncte.
Dacă scorul Bova e dihotomizat: Risc redus/intermediar-redus <4 puncte; Risc înalt >4 puncte.

TABELUL 4. **Scorul FAST pentru stratificarea avansată a riscului asociat EP la pacienţii fără şoc cardiogen sau instabilitate hemodinamică la prezentare[24, 25]**

Variabilă	Punctaj
Creşterea nivelului H-FABP :::6 ng/ml sau nivele crescute ale troponinelor cardiace	1.5
Sincopă	1.5
Frecvenţa cardiacă :::I 00 bpm	2

Clase de risc: Risc redus/intermediar-redus <3 puncte; Risc înalt 23 puncte.

Nu există *teste de laborator* specifice pentru diagnosticul de EP: leucograma poate evidenţia o leucocitoză moderată şi pot fi prezenţi markerii biologici de inflamaţie, iar în mai puţin de 15% din cazuri, obstrucţia vasculară pulmonară masivă se poate asocia cu creşterea valorilor serice a lactic dehidrogenazei (LDH), a transaminazei glutamoxalice (TGO) şi a bilirubinei[2].

Nivelul *D-dimerilor plasmatici* este crescut în prezenţa trombozei acute din cauza activării simultane a coagulării şi a fibrinolizei. Deşi concentraţiile crescute de D-dimeri reprezintă un test cu sensibilitate crescută, ele nu prezintă specificitate. Fibrina este produsă într-o multitudine de condiţii cum ar fi neoplaziile, sarcina, inflamaţia, hemoragia, traumatismele, intervenţiile chirurgicale, infarctul miocardic acut, disecţia de aortă şi alte necroze. Dozarea D-dimerilor are o valoare predictivă negativă înaltă astfel încât o valoare normală a D-dimerilor face improbabilă EP acută sau TVP. Valoarea predictivă pozitivă a nivelelor crescute ale D-dimerilor este scăzută. Acurateţea testului este influenţată şi de tehnica folosită pentru determinarea D-dimerilor serici: tehnicile cantitative de tip ELISA (cu o sensibilitate >95%) permit excluderea EP la pacienţii cu probabilitate clinică joasă sau moderată, tehnicile cantitative latex-derivate (cu o sensibilitate sub 95%) permit excluderea EP doar la pacienţii cu probabilitate clinică joasă[2]. Determinarea D-dimerilor nu este recomandată la pacienţii cu probabilitate înaltă, deoarece un rezultat normal nu exclude cu certitudine EP, chiar dacă sunt utilizate teste cu sensibilitate ridicată2.

Peptidul natriuretic de tip B (BNP) sau fragmentul său N-terminal (NT-proBNP) sunt markeri utili la pacienţii cu EP acut în aprecierea disfuncţiei VD, a gradului compromiterii hemodinamice şi au valoare prognostică aditivă informaţiilor furnizate de ecocardiografie. Creşterea nivelului seric al *troponinelor* în EP este mai mică şi de durată mai redusă faţă de evoluţia acestora în infarctul miocardic acut, dar nivelurile crescute ale acestora se asociază cu un prognostic mai sever la pacienţii cu EP. A fost incriminată suferinţa miocardică secundară dilatării acute a VD ca urmare a creşterii brutale a presiunii în artera pulmonară, reducerea perfuziei coronariene, hipoxemia prin „mismatcb" ventilaţie-perfuzie, hipotensiunea sistemică sau o combinaţie a acestor factori2. Trebuie avută în vedere repetarea testelor la 6-12 ore deoarece valorile troponinelor se pot pozitiva ulterior, având un rol prognostic important[2]. Utilizarea atât a troponinelor cardiace cât şi a NTproBNP în stratificarea riscului pacienţilor cu TEP acut fără compromitere hemo-

dinamică pare să fie superioară interpretării separate a acestor markeri serici[26]. S-a demonstrat că o serie de noi biomarkeri *(Heart type Fatty Acid Binding Protein - H-FABP, factorul 15* de diferenţiere a creşterii - GDF-15 sau *copeptina)* ar fi buni predictori ai evoluţiei pe termen scurt şi lung al pacienţilor cu EP, mai ales normotensivi[27].

Determinarea gazelor sanguine obiectivează în EP acută prezenţa hipoxemiei ca urmare a dezechilibrului dintre ventilaţie şi perfuzie, prezenţa atelectaziilor determinate de pierderea surfactantului şi de hemoragiile alveolare, a existenţei unei comunicări intracardiace de tipul foramen ovale patent care în contextul presiunilor crescute de la nivelul atriului drept poate determina un şunt dreapta-stânga sau la pacienţii cu debit cardiac scăzut la care PO_2 venoasă scăzută amplifică dezechilibrul ventilaţie/perfuzie[2]. Cu toate acestea, chemoreceptorii medulari sesizează creşterea PCO_2, astfel că pacienţii cu TEP prezintă cel mai adesea normocapnie sau hipocapnie. Hipercapnia în EP acut sugerează o embolie pulmonară masivă, la care hiperventilaţia nu reuşeşte să menţină $PaCO_2$ normală[4].

Radiografia toracică este de obicei prima investigaţie imagistică utilizată la pacienţii cu dispnee acută şi este utilă mai ales pentru excluderea altor afecţiuni care pot mima tabloul clinic de EP: pneumotorax, pneumopatii acute, edem pulmonar acut, tumori, efuziuni pleurale masive etc. Sunt descrise câteva semne radiologice clasice de EP, însă în majoritatea cazurilor, radiografia toracică este normală sau prezintă modificări discrete. Oligohemia focală, localizată în aval de sediul unei obstrucţii (semnul Westermarck) reprezintă unul din semnele sugestive de EP pe radiografia toracică simplă, iar dilatarea ramurilor arteriale pulmonare în amonte de sediul acelei obstrucţii (semnul Fleischner) este de asemenea evidenţiabil în EP. În EP însoţită de cord pulmonar acut se mai pot întâlni: dilatarea cavităţilor drepte, dilatarea venei azygos şi a venei cave superioare. În infarctul pulmonar se poate remarca prezenţa unei opacităţi triunghiulare, semicirculare sau conice cu baza spre pleură şi vârful spre hil (semnul Hampton) care se însoţeşte adesea de ascensiunea unui hemidiafragm. Aspectul radiologic de infarct pulmonar poate fi însă atipic, sugerând condensare pneumonică. Uneori, opacităţile pulmonare de infarct sunt mutiple, cu apariţie succesivă, su-gerând astfel EP repetitivă. Alte modificări radiologice întâlnite în TEP includ: prezenţa revărsatului pleural, atelectaziile subsegmentare, infiltratele pulmonare. O radiografie toracică normală la un pacient cu alterarea severă a funcţiei respiratorii este înalt sugestivă pentru EP masivă[4].

Electrocardiograma (ECG) are utilitate în EP pentru diagnosticul pozitiv (aspectul $S_1Q_3T_3$, descris de către McGinn şi White, apare totuşi într-un număr redus de cazuri) dar mai ales pentru diagnosticul diferenţial (de exemplu, cu un infarct miocardic acut interesând şi ventriculul drept)[1]. În EP cu obstrucţie vasculară medie sau mică, tahicardia sinusală poate fi unica modificare prezentă. În EP cu reducerea semnificativă a patului vascular pulmonar, pe ECG pot fi prezente semnele suprasolicitării de presiune a VD: ax QRS deviat la dreapta, bloc de ramură dreaptă tranzitoriu complet sau incomplet, unde T negative în derivaţiile V1-V3, aspect de P pulmonar. Alte modificări mai rar întâlnite sunt: deplasarea zonei de tranziţie la stânga, aspect QR în V_1, R/S >I în V_1, supradenivelare de ST în DIII, modificări de ST în derivaţiile precordiale drepte, aritmii atriale, bloc atrioventricular de grad I[4]. Modificările ECG din EP pot simula infarctul miocardic acut inferior şi, într-o măsură mai mică, infarctul antero-septal. Prezenţa undelor Q şi a undelor T negative în Dm dar nu şi în Drr, în asociere cu unde T negative din V_I până în V_4 pledează pentru EP. Regresia rapidă a acestor modificări şi în special dispariţia undelor Q pe trasee seriate susţin diagnosticul de EP. Uneori pacienţii cu EP pot prezenta supradenivelare de segment ST în derivaţiile Dm şi aVF şi chiar din V_{4R} până în V_{6R}, punând

probleme de diagnostic diferenţial cu infarctul miocardic acut inferior şi de VD. Negativarea undei T (inversiunea undei T - IUT) în derivaţiile precordiale reprezintă cel mai frecvent un semn de EP masivă. În plus, negativarea precoce a undei T este un criteriu adiţional de severitate în timp; normalizarea undei T sub tratament este un indicator de prognostic bun. Distribuţia inversiunii undei T (IUT) este diferită: în EP, IUT e prezentă în derivaţiile inferioare şi V_{1-V_2} (combinaţia aceasta a avut o sensibilitate de 87% şi o specificitate de 96% pentru EP), în timp ce în infarctul miocardic IUT apare în V_{5-V6}[28]. Un alt semn electrocardiografic util pentru prognostic în EP este aspectul Qr în V_1, morfologie care s-ar datora dilatării excesive a cordului drept şi care se corelează cu prezenţa disfuncţiei de VD şi cu o evoluţie nefavorabilă a pacientului[29]. O caracteristică care poate fi utilă pentru a diferenţia EP de IMA este devierea dreaptă a componentei terminale a vectorului QRS. În cazul prezenţei aspectului de leziune a VD, porţiunea finală a complexului QRS are o axă cuprinsă între +90 şi -150 grade, ceea ce produce o undă S terminală în Dl şi o undă R terminală în Dlll, modificări care nu sunt întâlnite de obicei în infarctul miocardic, cu excepţia cazului în care infarctul se asociază şi cu un bloc de ram drept complet30_

Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată (angio CT) multi-detector (MDCT), cu rezoluţie spaţială şi temporală înaltă şi cu o opacifiere arterială de calitate a devenit metoda imagistică preferată pentru analiza vascularizaţiei pulmonare la pacienţii suspectaţi de EP. Aceasta permite vizualizarea adecvată a arterelor pulmonare până cel puţin la nivel segmentar şi a circulaţiei arteriale pulmonare până la nivel subsegmentar[2]. Diagnosticul trombozei endoluminale presupune evidenţierea unui defect de umplere parţial sau total într-un lumen arterial. Defectul total se vizualizează ca amputaţie de ram pulmonar, în timp ce defectul parţial se vizualizează ca lacună înconjurată de contrast. Infarctul pulmonar apare sub forma unei opacităţi de aspect triunghiular net conturată, cu baza la pleură şi vârful spre hi!. Specificitatea achiziţiei spirale tip angioCT în diagnosticarea EP este bună, sensibilitatea depinde însă în mod critic de tehnica utilizată: echipamentele utilizate iniţial, de tip unidetector (sensibilitate de 70%) erau capabile să detecteze trombi până la nivel segmentar, echipamentele noi „multislice" cu o sensibilitate de 83% şi o specificitate de 96% putând evidenţia tromboze arteriale subsegmentare. În cazul pacienţilor cu probabilitate clinică joasă sau moderată de EP, un examen CT negativ, efectuat cu un echipament unidetector, trebuie completat cu un examen ultrasonografie venos negativ pentru excluderea EP, în timp ce utilizarea unui echipament de tip multislice nu mai necesită confirmări suplimentare[2]. Examinarea prin angio CT este utilă şi în stratificarea riscului prin evaluarea disfuncţiei de VD, definită ca o creştere a raportului dintre diametrele telediastolice VD/VS (cu valoare prag de 0.9-1)4.

Dacă examinarea angioCT nu este disponibilă, *ecocardiografia transtoracică* este de maximă importanţă în evaluarea de urgenţă a pacienţilor cu suspiciune de EP şi instabilitate hemodinamică. Ea poate vizualiza *direct* (4% din cazuri) materialul trombotic în cavităţile drepte sau în artera pulmonară sub formă de tromb în tranzit la nivelul unui foramen ovale patent sau sub formă de tromb flotant în cavităţile drepte sau decela semnele *indirecte* ale prezenţei EP: disfuncţia acută de VD (dilatarea VD detectată prin evaluare bidimensională printr-un diametrul telediastolic al VD de peste 30 mm sau un raport VD-VS >I; mişcarea paradoxală sau aplatizarea septului interventricular; semnul McConnell: diskinezia sau akinezia peretelui liber mediu şi bazal al VD în prezenţa normo- sau hiperkineziei porţiunii apicale a acestuia), HTP (pe baza velocităţii maxime a jetului de regurgitare tricuspidiană determinată prin examen Doppler continuu care permite estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară; estimarea presiunii din

AD se face pe baza dimensiunii şi a răspunsului la inspir al venei cave inferioare). Este important de ştiut că semnele ecografice de supraîncărcare sau disfuncţie de VD nu sunt specifice pentru EP, ci pot fi întâlnite la pacienţi cu alte afecţiuni cardiace sau cu boli pulmonare. De asemenea, semnul McConnell a fost observat şi la pacienţii cu infarct de VD cu menţiunea că asocierea acestui semn cu o velocitate crescută a jetului de regurgitare tricuspidiană pledează pentru EP, contribuind la diferenţierea celor două entităţi. În absenţa unui obstacol la golirea VD, presiunea sistolică din VD este egală cu PAPs. În HTP, accelerarea fluxului sistolic pulmonar (Doppler pulsat) până la valoarea maximă este rapidă şi anvelopa Doppler prezintă adesea o incizură mezosistolică. Un timp de ascensiune al fluxului pulmonar scurt (sub 70 ms) susţine diagnosticul de HTP severă. Evaluarea Doppler continuu a jetului de insuficienţă pulmonară, adesea prezent la pacienţii cu HTP, contribuie la susţinerea diagnosticului de HTP, permiţând estimarea presiunilor medie şi diastolică în artera pulmonară. Semnul „60/60" a fost descris în EP acută şi se referă la identificarea unui timp de ascensiune a fluxului sistolic pulmonar scurt (sub 60 ms) asociat cu un gradient sistolic trans-tricuspidian peste 30 dar sub 60 mmHg[4]. Există o serie de criterii ecocardiografice pentru diferenţierea HTP din embolia cronică faţă de cea acută: prezenţa hipertrofiei de VD, nivelul mai mare al PAPs (acesta fiind rar peste 60 mmHg în embolia acută), scăderea mai mare a timpului de ascensiune. Parametrii mai noi de evaluare a funcţiei VD - prin Doppler tisular şi determinarea deformării miocardice - sunt modificaţi în condiţiile unui TEP acut, dar sunt nespecifici şi pot avea chiar valori normale la pacienţii stabili hemodinamic, în pofida prezenţei EP[4].

Deşi niciunul dintre semnele ecocardiografice menţionate şi nicio asociere a acestora nu este suficient de sensibilă astfel încât în absenţa lor să putem exclude diagnosticul de EP, totuşi examinarea ecocardiografică este de primă alegere în cazul pacienţilor cu suspiciune de EP, cu şoc sau hipotensiune, la care absenţa semnelor ecografice de disfuncţie de VD practic exclude EP drept cauză a instabilităţii hemodinamice[1, 4]. În cazul unui pacient cu suspiciune de EP şi instabilitate hemodinamică, semnele ecocardiografice de suprasarcină de presiune şi disfuncţie de VD sunt înalt sugestive şi pot justifica un tratament agresiv când pacientul nu poate fi supus altor explorări datorită stării critice.

Scintigrafia pulmonară de ventilaţie-perfuzie este o explorare diagnostică cu valoare dovedită în diagnosticarea EP. Scintigrama de perfuzie constă în injectarea intravenoasă de macroagregate de albumină marcate cu Tc-99m care blochează pentru scurt timp arteriolele şi capilarele pulmonare, permiţând evaluarea scintigrafică a parenchimului pulmonar (în teritoriul de distribuţie al arterei cu obstrucţie trombotică se va înregistra o „zonă rece"). Scintigrafia de ventilaţie utilizează gaze uşor difuzibile (xenon-133 şi aerosoli sau microparticule de carbon marcate cu Tc-99) care traversează rapid membrana alveolo-capilară şi permit evidenţierea zonelor hipoventilate[1]. În EP, scintigrama de ventilaţie este normală, în timp ce scintigrama de perfuzie este patologică. O scintigramă pulmonară de perfuzie normală exclude EP[2]. Rezultatele scintigramei pulmonare sunt clasificate în felul următor: normal sau aproape normal, cu probabilitate joasă, intermediară (non-diagnostice) sau înaltă pentru EP. Valoarea predictivă pozitivă a unui *mismatch* ventilaţie/perfuzie evidenţiat scintigrafic este înaltă, permiţând iniţierea tratamentului anticoagulant la pacientul cu suspiciune clinică de TEP[1, 4]. O scintigramă ventilaţie/perfuzie cu probabilitate înaltă confirmă EP[2]. O scintigramă ventilaţie/perfuzie non-diagnostică poate exclude EP dacă se asociază cu examen negativ la ecografia cu compresie venoasă proximală, la pacienţii cu probabilitate joasă de EP sau EP improbabilă[2]. Scintigrafia de ventilaţie/perfuzie rămâne o alternativă la pacienţii cu D-dimeri pozitivi şi cu contraindicaţie de efectu-

are a angio CT, la pacienţii tineri şi la femei (pentru evitarea iradierii cu creşterea riscului de cancer mamar)[4]. Studii recente arată că utilizarea tehnicii *SPECT (single photon emission computed tomography)* este aproape fără nicio contraindicaţie, creşte acurateţea diagnostică, permite o interpretare binară a modificărilor („EP" versus „fără EP") şi reduce frecvenţa testelor nediagnostice (sub 3%). Ca limite sunt variabilitatea tehnicilor, variabilitatea criteriilor de diagnostic, nu poate oferi alternative diagnostice dacă EP nu este exclusă şi nu există o validare a rezultatelor în studii prospective[3 1], 32.

Angiografia pulmonară reprezintă în mod clasic „standardul de aur" în diagnosticul EP, permiţând evidenţierea directă a trombului (cu dimensiuni până la 1-2 mm şi cu localizare până la nivel subsegmentar) fie ca defect de umplere fie ca amputare a unui ram arterial pulmonar, dar actualmente poate fi luată în considerare doar în cazul unor discrepanţe între evaluarea clinică şi rezultatul testelor imagistice neinvazive, deoarece este o procedură invazivă cu un risc de mortalitate de 0.2%, semnificativ mai mare în cazul pacienţilor instabili hemodinamic sau cu insuficienţă respiratorie. Utilizarea pentru excluderea EP a *angiografiei cu rezonanţă magnetică* (o tehnică costisitoare, cu disponibilitate redusă şi cu o proporţie mare de rezultate neconcludente) este contraindicată de Ghidul ESC actuaJ[2], 33.

Ultrasonografia venoasă a înlocuit venografia în diagosticul trombozei venoase profunde. Ea este utilă în evaluarea pacienţilor cu suspiciune de EP pentru depistarea trombilor asimptomatici şi oferă date anatomice utile în cazul necesităţii implantării unui filtru de venă cavă. La pacienţii cu suspiciune de EP se poate recurge la o examinare rapidă în 4 puncte (vena femurală comună şi vena poplitee bilateral), singurul criteriu validat de diagnostic al TVP fiind reprezentat de incompresibilitatea venei, cu manevra de compresie efectuată în secţiune transversală, indicând prezenţa trombului (criteriile de flux nu sunt suficiente). Evidenţierea TVP la un pacient cu suspiciune clinică de EP permite iniţierea tratamentului anticoagulant, fără continuarea altor investigaţii[4]. Ultrasonografia venoasă poate fi efectuată înaintea angio CT în anumite situaţii ca sarcina, alergie la substanţa de contrast sau la pacienţii cu boală renală, iar în cazul confirmării TVP se va iniţia tratamentul anticoagulant[4].

Deoarece la aproximativ jumătate din pacienţii cu EP nu se pune în evidenţă TVP, atunci când suspiciunea clinică de EP este moderată sau înaltă se recomandă continuarea investigaţiilor pentru demonstrarea afecţiunii trombotice venoase, recent *tomografia computerizată venoasă cu contrast* fiind utilizată pentru evidenţierea TVP în asociere cu *CT toracic* (cu o singură injectare de contrast), crescând sensibilitatea pentru diagnosticarea EP, dar cu menţinerea unei specificităţi similare. Totuşi, puterea predictivă negativă a asocierii TVP-TEP nu a fost ameliorată semnificativ prin acest examen, în timp ce iradierea suplimentară poate constitui o problemă, în special la femeile tinere[2],[4]. *Flebografia* este o metodă invazivă de obiectivare a TVP, ale cărei riscuri asociate injectării substanţei de contrast şi iradierii au favorizat utilizarea ultrasonografiei venoase ca investigaţie alternativă, utilitatea flebografiei menţinându-se doar în cazul pacienţilor la care se are în vedere implantarea de filtru de venă cavă[2], [4]_

Algoritmul diagnostic al EP Clasificarea clinică a severităţii în EP acută se bazează pe estimarea riscului de deces precoce (intraspitalicesc sau la 30 de zile): pacienţii cu suspiciune de EP cu şoc cardiogen sau hipotensiune arterială (definită prin tensiunea sistolică <90 mmHg sau cu o scădere a presiunii arteriale sanguine de peste 40 mmHg pentru mai mult de 15 min, dacă nu este determinată de o aritmie nou instalată, hipovolemie sau sepsis) se apreciază că sunt la *risc înalt.* În absenţa acestor criterii, pacienţii sunt încadraţi ca fiind cu *risc intermediar* sau *scăzut* pe baza scorului PESI (Pulmonary Embolism Severity

Index), a semnelor de disfuncţie ventriculară dreaptă şi a biomarkerilor[1, 2, 4].

La pacienţii cu risc înalt, demersul diagnostic porneşte de la posibilitatea efectuării imediate a examenului angio CT[1,2,4]:

- dacă examenul angio CT se poate efectua în urgenţă şi rezultatul este pozitiv pentru EP, se va efectua reperfuzia primară (tromboliză sau, ca alternativă, embolectomia chirurgicală sau tratamentul intervenţional); dacă rezultatul este negativ pentru EP, se vor căuta alte cauze de instabilitate hemodinamică;

- dacă examenul angio CT nu se poate efectua în urgenţă, se va efectua examinarea ecocardiografică. Dacă sunt prezente semne de suprasolicitare ale VD şi nu sunt disponibile alte teste (ecografie transesofagiană, ultrasonografie venoasă), starea pacientului continuă să fie critică, iar examenul angio CT continuă să fie indisponibil, se va efectua reperfuzia primară; dacă lipsesc semnele de suprasolicitare ale VD, se vor căuta alte cauze de instabilitate hemodinamică.

mentul anticoagulant, iar dacă se infirmă, nu se mai iniţiază tratamentul sau se pot efectua investigaţii suplimentare;

- dacă probabilitatea clinică *este joasă/ intermediară* (clasificarea în 3 grade) sau *EP este improbabil* (clasificarea în 2 grade), se vor doza D-dimerii: dacă rezultatul este pozitiv, se va efectua angioCT, în funcţie de rezultatul căruia se va confirma (cu iniţierea tratamentului) sau infirma EP; dacă rezultatul este negativ, nu se iniţiază tratamentul specific [1, 2, 4].

Ghidul ESC 2014 subliniază faptul că embolia pulmonară cu risc înalt este diagnosticată în prezenţa şocului sau a hipotensiunii arteriale persistente şi reprezintă o urgenţă majoră care necesită o abordare terapeutică fermă (Tabelul 5)2.

În afara acestor situaţii, pacienţii sunt clasificaţi ca având risc intermediar sau scăzut. Pacienţii cu risc intermediar reprezintă pacienţii normotensivi cu EP fără risc înalt, identificaţi prin prezenţa markerilor de disfuncţie a ventriculului drept şi/sau de leziune miocar-

TABELUL 5. **Stratificarea riscului în funcţie de rata estimată a mortalităţii precoce asociată EP2**

Risc de deces precoce		Parametrii şi scorurile de risc			
		Şoc sau hipotensiune arterială	PESI clasa III-V sau sPESI >1	[illegible]ne tice de cţie VD	Biomarkeri cardiaci
Risc înalt		+	(+)	+	(+)
Risc	Intermediar înalt	-	+	ambele +	
	Intermediar redus	-	+	una + / ambele -	
Risc redus		-	-	**evaluare opţională: ambele -**	

Legenda: *VD* ventriculul drept; *PESI* = Pulmonary Embolism Severity Index (Indicele de Severitate al Embolismului Pulmonar); *sPESI* = simplified Pulmonary Embolism Severity Index (Indicele de Severitate al Embolismului Pulmonar simplificat).

La pacienţii cu risc intermediar/scăzut, decizia succesiunii investigaţiilor ulterioare se bazează pe evaluarea probabilităţii EP utilizând raţionamentul clinic sau scorurile de predicţie:

- dacă probabilitatea clinică este înaltă (clasificarea în 3 grade) sau EP este probabilă (clasificarea în 2 grade), se va efectua angio CT; dacă se confirmă EP (embol segmentar sau pe un ram mai proxima!), se va iniţia tratadică. Aceştia sunt împărţiţi la rândul lor în două clase de risc: *risc intermediar înalt* în cazul pacienţilor la care atât markerii de disfuncţie cât şi cei de leziune miocardică sunt pozitivi şi *risc intermediar scăzut* în cazul unui singur set de markeri pozitivi (disfuncţie sau leziune) sau fără creşterea titrului acestor biomarkeri[2]. Pacienţii cu *risc scăzut* sunt stabili hemodinamic şi nu prezintă disfuncţia ven-

tricul,ului drept sau markeri de afectare miocardică. Evaluarea riscului va trebui să înceapă prin calcularea unui scor prognostic clinic validat, de preferat PESI sau sPESI, versiunea simplificată, pentru a se diferenţia riscul intermediar de cel redus (Tabelul 6).

TABELUL 6. **Scorul PESI - varianta originală şi varianta simplificată**[2]

Parametru	PESI – versiunea originală[34]	sPESI - versiunea simplificată[35]
Vârstă	vârsta în ani	1 punct (dacă >80 ani)
Sex masculin	+ 10 puncte	-
Neoplazie	+ 30 puncte	1 punct
Insuficienţă cardiacă cronică	+ 10 puncte	1 punct
Afecţiune pulmonară cronică	+ 10 puncte	
Frecvenţa cardiacă 2:100 bpm	+ 20 puncte	1 punct
Tensiunea arterială sistolică < 100 mmHg	+ 30 puncte	1 punct
Frecvenţa respiraţiilor > 30 rpm	+ 20 puncte	-
Temperatura <36°C	+ 20 puncte	-
Status mental alterat	+ 60 puncte	-
Saturaţia oxihemoglobinei arteriale <90%	+ 20 puncte	1 punct

Legendă: *bpm* = bătăi pe minut; *PESJ* = Pulmonary Embolism Severity Index (Indicele de Severitate al Emboliei Pulmonare).
abazat pe suma punctelor.
PESI - versiunea originală: Clasa /: :S65 puncte - risc foarte redus de mortalitate la 30 zile (0-1.6%); *Clasa II:* 66-85 puncte: risc redus de mortalitate (1.7-3.5%); *Clasa III:* 86-105 puncte: risc moderat de mortalitate (3.2-7.1%); *Clasa IV:* 106-125 puncte: risc înalt de mortalitate (4.0-11.4%); *Clasa IV:* peste· 125 puncte: risc foarte înalt de mortalitate (10.0-24.5%).
sPESI - versiunea simplificată: O puncte = risc de mortalitate la 30 zile 1.0% (95% CI 0.0%-2.1%); *2:1 punct* = risc de mortalitate la 30 zile 10.9% (95% CI 8.5%-13.2%).

Diagnosticul diferenţial al TEP se face cu numeroase afecţiuni acute: pulmonare (pneumopatie acută, pneumotorax, obstrucţie bronşică acută, atelectazie, astm bronşic sever, pleurezie sau pleuropericardită), insuficienţă cardiacă dreaptă acută, (infarct miocardic acut, miocardită, tamponadă cardiacă, cord pulmonar cronic decompensat), şoc (infarct miocardic acut, disecţie de aortă, septicemie).

TRATAMENTUL

TRATMENTUL PROFILACTIC

Fără profilaxie, incidenţa TVP survenite în spital este de 10-40% la pacienţii cu afecţiuni medicale sau supuşi unor intervenţii de chirurgie generală şi de 40-60% după intervenţiile chirurgicale ortopedice majore[36]• S-a demonstrat printr-un număr mare de studii că eficienţa măsurilor de tromboprofilaxie, atât în prevenţia TVP cât şi a EP fatal şi non-fatal are un raport cost-eficienţă favorabil[36]. Pentru estimarea riscului de TEV a pacientului internat se poate folosi scorul Padova, care defineşte riscul crescut la un punctaj minim de 4 puncte (Tabelul 7)[37]. Ghidul American College of Chest Physicians apreciază că riscul hemoragic depăşeşte beneficiul unei anticoagulări profilactice doar dacă pacientul prezintă ulcer gastroduodenal activ, hemoragie cu 3 luni înaintea internării sau trombocitopenie <50.000/mmc[37]_

TABELUL **7. Scorul de predicţie Padova pentru identificarea pacienţilor spitalizaţi la risc pentru dezvoltarea tromboembolismului venos**

Factor de risc	Punctaj
Neoplazie	3
TEP în antecedente	3
Imobilizare prelungită	3
Trombofilie	3
Traumatism/intervenţie chirurgicală	2
Vârsta 2:70 ani	I
Insuficienţă cardiacă sau respiratorie	1
Infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral	I
Infecţie/ afecţiune reumatologică	1
Obezitate	1
Tratament hormonal	I

Metodele de tromboprofilaxie sunt reprezentate de metode mecanice şi de cele farmacologice. Este demonstrat că imobilizarea este un factor de risc important pentru TEV. Astfel, este importantă mobilizarea precoce şi susţinută sau, la pacienţii la care acest lucru nu este posibil, mobilizarea activă şi pasivă a membrelor inferioare. La pacienţii imobilizaţi trebuie asigurată o hidratare adecvată, hemoconcentraţia fiind un factor de risc cunoscut pentru evenimente tromboembolice [1].

Metodele mecanice de profilaxie care au rolul de a creşte întoarcerea venoasă şi/sau să reducă staza în venele membrelor inferioare, pot fi utilizate singure la pacienţii cu risc crescut de sângerare. Ciorapii elastici sunt contraindicaţi la pacienţii cu arteriopatie periferică severă, by-pass arterial periferic, neuropatie periferică severă, dermatită sau alte afecţiuni dermatologice localizate la membrele inferioare, edeme severe din insuficienţa cardiacă congestivă etc; este necesar să se efectueze scurte pauze ale utilizării acestora în decurs de 24 ore. Se recomandă utilizarea de ciorapi elastici care determină compresie gradată, cu presiuni de 18 mmHg la nivelul gleznei, 14 mmHg la nivel gambier şi 8 mmHg în partea superioară a coapsei [1]. Dispozitivele de compresie pneumatică intermitentă (CPI) sau pompele venoase de picior (PVP) sunt contraindicate la pacienţii cu alergii cunoscute la materialul de fabricare al acestora, trebuie alese dispozitive de dimensiuni adecvate, care să nu împiedice mobilizarea membrelor.

Metode farmacologice. În general, *heparinele cu greutate moleculară mică* (HGMM) (Tabelul 8) sunt preferate faţă de heparina nefracţionată (HNF) pentru că asigură o securitate superioară, având un risc redus de trombocitopenie, nu necesită monitorizare de laborator şi oferă posibilitatea de a trata pacienţii (parţial sau integral) la domiciliu. Pentru profilaxia TEV, HNF se administrează subcutanat, doza fiind de 5.000 UI la 8-12 ore; necesită monitorizare de laborator. Riscul de trombocitopenie indusă de heparină, care poate apărea la orice doză de HNF, în special în administrare prelungită (>5 zile); impune numărătoarea trombocitelor înainte de tratament şi apoi periodic [1]. Fiecare HGMM are o farmacocinetică unică, motiv pentru care nu se recomandă schimbarea lor în timpul tromboprofilaxiei. Ajustarea dozelor se va face în funcţie de ClCr, principala cale de eliminare pentru HGMM fiind cea renală.

TABELUL 8. **Modul de administrare a HGMM în profilaxia tromboembolismului venos** [1]

Tipul HGMM	Doza şi ritmul de administrare
Enoxaparina	4.000 UI (40 mg - 0.4 ml)/zi s.c.
Dalteparina	5.000 UI (0.4 ml)/zi s.c.
Nadroparina	2.850 - 5.700 UI (0.3-0.6 ml/zi) s.c. (în funcţie de gradul de risc şi de greutatea pacientului)
Tinzaparina	3.500 UI (0.35 ml) /zi s.c. - pacienţi cu risc moderat 4.500 UI (0.45 ml)/zi s.c. - pacienţi cu risc mare sau foarte mare
Reviparina	4.200 UI (0.6 ml)/zi s.c. - pacienţi cu risc mare sau foarte mare 1.432 UI (0.25 ml)/zi s.c. - pacienţi cu risc mic-moderat

Dintre pentazaharide, fondaparinux este un inhibitor sintetic, înalt selectiv al factorului Xa, cu următoarele caracteristici: administrare subcutanată, răspuns rapid şi timp de înjumătăţire prelungit. Este recomandată în profilaxia TEV din cadrul chirurgiei fracturilor de şold şi de protezare de şold şi de genunchi. Doza de fondapari-nux folosită în tromboprofilaxie este de 2.5 mg se, o dată pe zi[37].

Antivitaminele K (acenocumarolul, warfarina) sunt rar utilizate în profilaxia primară a TEV, în special în profilaxia pe termen lung, de exemplu în chirurgia ortopedică majoră sau la pacienţii la care persistă indefinit factorii de risc (imobilizare, trombofilii etc)[1].

Dabigatranul (inhibitor direct al trombinei) are un debut rapid al acţiunii, după administrarea orală fiind transformat rapid în forma sa activă, nivelul plasmatic de vârf este la 2 ore după administrare, are un timp de înjumătăţire de 14-17 ore şi se excretă în proporţie de 80% în formă neschimbată prin urină. Este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Doza zilnică standard este de 150 mg de 2 ori pe zi (la 12 ore), dar doza necesită reducere la vârstnici şi în disfuncţia renală (110 mg sau 75 mg de 2 ori pe zi). Este indicat în profilaxia TEV (la pacienţii cu artroplastie de genunchi sau şold). *Rivaroxabanul* (ca şi *apixabanul)* este un inhibitor direct al factorului Xa, atinge nivelul plasmatic de vârf la 2-3 ore după administrare, cu timp de înjumătăţire de 7-11 ore (pentru apixaban nivelul plasmatic de vârf este atins la 3 ore, cu timp de înjumătăţire de aproximativ 12 ore). Eliminarea principală a rivaroxabanului este renală, o treime este metabolizată în ficat, pentru apixaban eliminarea fiind posibilă pe multiple căi: renală, intestinală şi prin metabolism oxidativ. Rivaroxabanul se administrează în doză orală fixă de 20 mg, o dată/zi (pentru prevenţia TEV la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau genunchiului - proteză totală a şoldului sau genunchiului) iar apixabanul în doză orală de 2.5 mg de 2 ori pe zi în cazul prevenţiei TEV (după artroplastie de genunchi sau şold) [1,2].

În prezent, aspirina nu se recomandă ca agent unic pentru profilaxia TEV la niciuna dintre grupele de pacienţi, fiind identificată în plus o creştere a riscului de hemoragii majore, în special dacă administrarea sa se asociază cu alţi agenţi antitrombotici [1].

TRATAMENTUL FAZEI ACUTE

Tratamentul fazei acute este diferit în funcţie de categoria de risc în care se regăseşte pacientul după evaluarea clinică iniţială. Pacienţii cu *risc scăzut* pot fi externaţi precoce, cu recomandarea de a urma tratamentul anticoagulant la domiciliu, doar dacă toate răspunsurile la întrebările din chestionarul Hestia sunt „nu" (Tabelul 9).

TABELUL 9 **Chestionarul Hestia[38]**

• Pacientul este instabil hemodinamic? (definiţia instabilităţii hemodinamice include următoarele criterii, lăsate la discreţia medicului curant: tensiunea arterială sistolică sub 100 mmHg cu frecvenţa cardiacă peste 100 bpm sau existenţa oricărui alt motiv de primire într-o unitate de terapie intensivă)
• Sunt necesare tromboliza sau embolectomia?
• Pacientul prezintă sângerare activă sau risc hemoragic crescut? (definiţia riscului hemoragic crescut: hemoragie gastrointestinală în ultimele 14 zile, recidivă recentă (sub 4 săptămâni în urmă), operaţie recentă (sub 2 săptămâni în urmă), tulburări de sângerare sau trombocitopenie (număr trombocite sub 75,000/mmc), hipertensiune arterială necontrolată (tensiunea arterială sistolică peste 180 mmHg sau tensiunea arterială diastolică sub 110 mmHg)
• Sunt necesare mai mult de 24 ore de oxigenoterapie pentru a menţine saturaţia oxigenului peste 90%?
• EP este diagnosticată pe parcursul tratamentului anticoagulant?
• Pacientul prezintă o durere severă care necesită medicaţie i.v. pentru mai mult de 24 de ore?
• Pacientul prezintă vreun motiv medical sau social pentru a urma tratamentul în spital pentru mai mult de 24 de ore (infecţie, malignitate, lipsa oricărui ajutor la domiciliu)?
• Pacientul prezintă un clearance de creatinină sub 30 ml/min? (calculat pe baza formulei Cockroft-Gault)
• Pacientul prezintă o insuficienţă hepatică severă? (criteriu lăsat la discreţia medicului curant)
• Pacienta este gravidă?
• Pacientul prezintă un istoric documentat de trombocitopenie indusă de heparină?

În cazul pacienţilor cu *risc înalt,* tratamentul constă din asigurarea suportului hemodinamic şi respirator şi terapie de reperfuzie

(tromboliză, embolectomie chirurgicală sau intervenţională transcateter), în timp ce la pacienţii cu *risc intermediar sau scăzut,* tratamentul de elecţie este anticoagularea. Hipoxia se corectează de obicei prin *oxigenoterapie.* Ventilaţia mecanică cu presiune pozitivă trebuie evitată atunci când este posibil sau trebuie utilizată cu prudenţă, având în vedere potenţialele efecte negative la pacienţii cu EP masivă: agravarea disfuncţiei de VD şi a hipotensiunii2,[4]. *Administrarea parenterală de fiuide* trebuie de asemenea făcută cu precauţie, putând agrava disfuncţia de VD prin suprasolicitare parietală precum şi funcţia VS prin afectarea umplerii acestuia, însă la pacienţii cu index cardiac scăzut şi cu valori normale ale tensiunii arteriale, administrarea a 500 ml fluide poate ajuta la creşterea indexului cardiac [1]. În cazul în care este necesară administrarea de *agenţi vasopresori,* noradrenalina se recomandă a fi utilizată la pacienţii hipotensivi, în timp ce dobutamina sau dopamina pot fi luate în considerare la pacienţii cu index cardiac scăzut şi valori tensionale în limite normale. Adrenalina, controversată, poate avea un efect benefic la pacienţii cu EP şi şoc[2]. *Medicaţia vasodilatatoare* ar putea avea un efect benefic la aceşti pacienţi, dar sunt necesare studii suplimentare pentru confirmarea acestei utilităţi. Administrarea inhalatorie de oxid nitric şi levosimendanul sunt printre terapiile a căror utilizare în EP este în curs de evaluare.

Terapia trombolitică sistemică este recomandată (indicaţie de clasă I nivel de evidenţă B) în EP cu şoc sau hipotensiune (risc înalt), dar nu este un tratament de rutină la pacienţii fără şoc sau hipotensiune (indicaţie de clasă III, nivel de evidenţă B). Ghidul ESC 2014 recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor cu EP cu risc intermediar-înalt pentru detecţia precoce a decompensării hemodinamice şi iniţierea imediată a reperfuziei „de salvare" (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B)2. Tromboliza trebuie luată în consideraţie la pacienţii cu EP având risc intermediar-înalt decompensaţi hemodinamic (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă B). Administrarea trombolitícului direct pe cateter poate fi considerată ca o opţiune la pacienţii cu EP cu risc intermediar-înalt la care se estimează un risc crescut de sângerare sub terapie trombolitică sistemică (indicaţie de clasă Ilb, nivel de evidenţă B), la cei la care tromboliza sistemică (doză întreagă) este contraindicată sau nu a avut succes[2]. Studiul PEITHO, care a randomizat 1006 pacienţi normotensivi cu EP acută (dar care asociau atât disfuncţie de VD cât şi niveluri crescute ale troponinei) pentru a primi fie heparină şi tenecteplază, fie placebo şi heparină a evidenţiat că tromboliza s-a asociat cu o reducere nesemnificativă a mortalităţii globale, cu o reducere semnificativă a decesului cauzat de EP, o reducere nesemnificativă a recidivei EP, dar cu o creştere semnificativă a riscului de hemoragie majoră, fatală sau intracraniană39_ Răspunsul terapeutic maxim se obţine în cazul administrării tratamentului trombolitic în primele 48 de ore de la debutul simptomelor, dar poate apărea şi la 6-14 zile de la debut[1].

Schemele terapeutice pentru trombolíticele aprobate pentru a fi utilizate în TEP sunt: rtPA 100 mg iv în 2 ore sau 0.6 mg/kgc în 15 minute (cu doza maximă de 50 mg); streptokinază 250.000 Ul în 30 minute, urmată de 100.000 UI/h timp de 12-24 ore sau 1.500.000 Ul în 2 ore; urokinază 4,400 UI/kgc în 1O minute, urmată de 4.400 Ul/kgc/h timp de 12-24 ore sau 3.000.000 Ul în 2 ore[2]. Contraindicaţiile absolute şi relative ale tratamentul trombolitic sunt cuprinse în Tabelul 10[2].

Nu există recomandări de ghid referitoare la atitudinea terapeutică în diferitele situaţii clinice specifice (EP şi accident vascular cerebral, tumori cerebrale, ciroza hepatică etc), iar conduita în urgenţă se bazează deseori pe experienţa şi raportul risc-beneficiu al terapiei apreciat de către medicul curant[40]. Tratamentul anticoagulant este principalul tratament la pacienţii cu TEP, iniţierea clasică a anticoagulării efectuându-se cu *heparină nefracţionată (HNF),* cu *heparine cu greutate moleculară mică* (HGMM) sau *fondaparinux* pentru 5-1 O

TABELUL 10. **Contraindicaţiile terapiei trombolitice**

Contraindicaţii absolute	Contraindicaţii relative
Istoric de accident vascular cerebral hemoragic sau accident vascular de etiologie neprecizată	Accident ischemic tranzitor în ultimele 6 luni
Accident vascular ischemic în ultimele 6 luni	Terapie anticoagulantă orală
Traumatisme sau neoplasme cerebrale cunoscute	Sarcină sau prima săptămână postpartum
Traumatism major recent/ chirurgie/traumatism craniean (în ultimele 3 săptămâni)	Puncţii în zone necompresibile (ex. biopsie hepatică, puncţie lombară)
Hemoragie gastrointestinală în ultima lună	Resuscitare cardio-pulmonară traumatizantă
Risc hemoragic cunoscut	Hipertensiune refractară (Tas >180 mmHg şi/sau TAd >110 mm Hg)
	Boală hepatică avansată
	Endocardită infecţioasă
	Ulcer peptic activ

zile, urmată de anticoagulare orală cu antivitamine K (AVK) pe o perioadă variabilă. În ultimii ani, în urma dovezilor provenind din trialuri mari, noile anticoagulante orale nonantagonişti de vitamină K (NOAC) s-au impus pe terenul terapiei TEV. Regimul de administrare al *HGMM* şi *fondaparinux* în TEP este redat în Tabelul 11. HNF rămâne însă principala opţiune la pacienţii instabili, la cei la care se ia în discuţie administrarea tratamentului trombolitic, tratament intervenţional sau chirurgical, implantarea unui filtru de venă cavă şi la cei cu boală renală cronică [1]. HNF se administrează în perfuzie endovenoasă continuă cu 18 UI/kgc/h după un bolus iniţial de 80 UI/kgc, cu monitorizarea timpului parţial de tromboplastină activată (aPTT), ţinta fiind aPTT cu valoare de 1.5-2 ori mai mare decât valoarea normală (50-70 s). Administrarea injectabilă o dată pe zi a enoxaparinei în doză de 1.5 mg/kg este aprobată pentru tratamentul intraspitalicesc al EP în SUA şi în unele, dar nu în toate, ţările europene. La pacienţii cu neoplazii, dalteparina se administrează în doză de 200 Ul/kg greutate corporală/zi (maxim 18.000 Ul) pe o perioadă de 1 lună, urmată de 150 Ul/kg/zi timp de 5 luni. Nadroparina este aprobată pentru tratamentul EP în unele, dar nu în toate, ţările europene[4 1]•

TABELUL 11. **HGMM şi pentazaharidele (fondaparinux) aprobate pentru tratamentul EP (administrare subcutanată)**

Anticoagulant	Doză	Interval de administrare
Enoxaparin	1 mg/kg sau 1.5 mg/kg	La fiecare 12 ore La 24 de ore
Tinzaparin	175 ui/kg	La 24 ore
Dalteparin	100 ui/kg sau 200 ui/kg	La fiecare 12 ore La 24 de ore
Nadroparin	86 ui/kg sau 171 ui/zi	La fiecare 12 ore La 24 de ore
Fondaparinux	5 mg (Ia greutatea corporală <50 kg) 7.5 mg (Ia greutatea corporală 50-100 kg) 10 mg (la greutatea corporală > 100 kg)	La 24 de ore

Antagoniştii de vitamină K sunt anticoagulantele orale de elecţie ca urmare a experienţei îndelungate cu aceşti agenţi terapeutici. Anticoagularea iniţială cu heparine/fondaparină trebuie menţinută până la obţinerea a două valori INR consecutive în limite terapeutice (2-3). Dezavantajul principal al AVK îl constituie dificultatea menţinerii unui nivel de anticoagulare eficient şi necesitatea unei monitorizări frecvente din cauza mai multor factori: interacţiunile medicamentoase şi alimentare, afecţiuni asociate (hepatice, renale), complianţa pacientului şi variabilitatea genetică[4]. *Anticoagulantele noi (NOAC)* inhibă direct unii dintre factorii cascadei coagulării: dabigatranul inhibă trombina, în timp ce rivaroxabanul, apixabanul şi edoxabanul inhibă factorul X activat, oferind proprietăţi farmacocinetice şi farmacodinamice predictibile, cu puţine interacţiuni medicamentoase şi alimentare. În acest fel au ca principal avantaj faptul că nu necesită monitorizarea efectului anticoagulant şi adaptarea dozelor (ex-

ceptând pacienţii cu boală renală)[2]. Un alt avantaj al apixabanului şi rivaroxabanului constă din posibilitatea administrării lor încă de la început, fără anticoagulare parenterală iniţială. S-a demonstrat non-inferioritatea NOAC în ceea ce priveşte eficienţa în prevenţia recurenţelor evenimentelor tromboembolice şi reducerii mortalităţii faţă de terapia standard cu anticoagulare parenterală, urmată de terapie cu AVK, cu un risc hemoragic redus.

Utilizarea NOAC ca alternativă la terapia clasică (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B) presupune următoarele posologii[2]: rivaroxaban 15 mg x 2/zi, 3 săptămâni, urmat de administrarea a 20 mg x 1/zi; apixaban 10 mg x 2/zi, 7 zile, urmat de administrarea a 5 mg x 2/zi; dabigatran 150 mg x 2/zi, respectiv 110 mg x 2/zi la pacienţii cu vârstă peste 80 ani sau la cei aflaţi în tratament concomitent cu verapamil, secundar anticoagulării parenterale din faza acută (5-10 zile); edoxaban 60 mg x 1/zi, respectiv 30 mg x 1/zi la pacienţii care prezintă cel puţin unul din următoarele criterii: boală renală cronică (ClCr = 15-50 ml/min), greutate corporală sub 60 kg, tratament concomitent cu inhibitori de P-gp (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, verapamil, dronedaronă etc).

Embolectomia pulmonară chirurgicală este recomandată, conform ghidului european de diagnostic şi management al EP, pacienţilor cu risc înalt, la care tromboliza este contraindicată sau a eşuat (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C). Poate fi luată în considerare şi la pacienţii cu risc intermediar-înalt, dacă se anticipează un risc crescut de sângerare în cazul efectuării trombolizei (indicaţie de clasă IIb, nivel de evidenţă C). Pacienţii care se prezintă cu un episod de EP în contextul unui lung istoric de dispnee şi hipertensiune pulmonară severă, prezintă probabil HTP cronică tromboembolică. Aceşti pacienţi nu sunt candidaţi la embolectomie, ei necesitând o *endarterectomie pulmonară specifică,* efectuată doar în centre specializate[2].

Tratamentul intervenţional este recomandat ca alternativă a embolectomiei chirurgicale la pacienţii cu EP cu risc înalt la care tromboliza sistemică este contraindicată sau a eşuat (indicaţie de clasă IIa, nivel de evidenţă C). Poate fi luat în considerare şi la pacienţii cu risc intermediar-înalt dacă riscul de sângerare se apreciază ca fiind înalt sub tratament fibrinolitic (indicaţie de clasă IIb, nivel de evidenţă B)2. *Tehnicile de dezobstrucţie arterială pulmonară* constau din fragmentarea trombului pe cateter sau balon; trombectomia reolitică pe cateter prin dispozitive hemodinamice; trombectomia prin sucţiune cu catetere de aspiraţie; trombectomia rotaţională. În prezent, tromboliza direcţionată pe cateter cu utilizarea cateterului EkoSonic este singura terapie de acest gen aprobată de FDA pentru utilizare în tratamentul EP[1]. *Filtrele de venă cavă* pot fi permanente sau temporare, nu sunt recomandate de rutină şi au drept scop reducerea riscului de EP recurentă având ca sursă TVP la pacienţii cu contraindicaţie de tratament anticoagulant. Dacă pe termen scurt aceste dispozitive ar putea scădea mortalitatea în EP, pe termen lung ele favorizează recurenţa evenimentelor tromboembolice. Filtrele de venă cavă inferioară pot determina complicaţii trombotice (tromboza dispozitivului, recurenţa TVP, sindrom posttrombotic), în timp ce filtrele de venă cavă superioară (rar utilizate) se pot complica cu tamponadă cardiacă[2].

Recent a fost implementată ideea unei echipe de răspuns rapid la embolia pulmonară acută *(Pulmonary Embolism Response Teams, PERT),* care să includă specialişti în cardiologie, medicină de urgenţă, chirurgie cardiotoracică, cardiologie/radiologie intervenţională, medicină vasculară, hematologie şi terapie intensivă care (împreună cu pacientul şi membrii familiei acestuia) să utilizeze expertiza unei echipe multidisciplinare pentru a obţine un consens privind abordarea terapeutică optimă (fibrinoliza sistemică, fibrinoliza orientată pe cateter, aspiraţia/fragmentarea mecanică a trombilor, abordările „farmaco-mecanice", embolec-

tomia pulmonară chirurgicală, suportul mecanic circulator) în cazul acestor pacienţi[42].

TRATAMENTUL DE ÎNTREŢINERE

Continuarea anticoagulării pe termen lung are drept scop reducerea riscului de recurenţă a evenimentului tromboembolic (risc maxim în primele 3-6 luni). Durata anticoagulării variază în funcţie de contextul apariţiei TEP, constituindu-se două categorii: *TEP „provocat"* şi *TEP „neprovocat"*. Tromboembolismul este considerat *„provocat"* atunci când poate fi identificat un factor de risc temporar sau reversibil (intervenţie chirurgicală recentă, traumă, imobilizare prelungită, sarcină, utilizare de contraceptive orale sau terapie de substituţie hormonală), caz în care se recomandă continuarea anticoagulării timp de 3 luni de Ia evenimentul tromboembolic (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă B)[2]. Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie recomandă anticoagularea orală în cazul pacienţilor cu TEP *„neprovocat"* timp de cel puţin 3 luni (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă A). În cazul pacienţilor aflaţi la un prim astfel de episod şi cu risc scăzut de sângerare, ar trebui luată în considerare anticoagularea pe o perioadă extinsă (indicaţie de clasă Ila, nivel de evidenţă B), iar în cazul celor aflaţi la un al doilea episod de TEP *„neprovocat"* se recomandă tratament anticoagulant pe durată indefinită (indicaţie de clasă l, nivel de evidenţă B). De asemenea, se recomandă ca în cazul pacienţilor cu recomandarea de tratament anticoagulant pe o perioadă extinsă, să fie evaluată periodic balanţa risc-beneficiu privind continuarea tratamentului (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă C)2.

Neoplazii. Riscul unui eveniment tromboembolic este de 4 ori mai mare la pacienţii cu cancer faţă de populaţia generală şi de 6 ori mai mare la pacienţii cu tratament chimioterapic. Tratamentul anticoagulant de elecţie la un pacient neoplazic cu TEV este cu HGMM pe o durată de 3-6 luni, tratament care s-a dovedit superior tratamentului cu AVK în ceea ce priveşte recurenţa evenimentului tromboembolic, fără a influenţa mortalitatea sau riscul de sângerare[2]. După depăşirea momentului acut, ar trebui luată în considerare continuarea anticoagulării cu HGMM sau AVK până la vindecarea cancerului. Continuarea sau oprirea acesteia trebuie să ia însă în considerare riscul de recurenţă, riscul de sângerare precum şi preferinţa pacientului. Datele actuale privind NOAC la pacienţii neoplazici sunt limitate, însă până în prezent nu s-au dovedit inferioare AVK în privinţa riscului de recurenţă şi nici al sângerării[2].

Trombo.fi/ii. Pacienţii cu trombofilii sunt de asemenea expuşi unui risc crescut de evenimente tromboembolice, iar pentru profilaxia recurenţelor tromboembolice poate fi luată în considerare anticoagularea pe durată indefinită a pacienţilor cu anticoagulant lupic pozitiv, a celor cu deficit de proteină C sau proteină S, a pacienţilor cu factor V Leyden homozigot sau cu mutaţia homozigotă a genei protrombinei (PTG202 I0A)[2].

BIBLIOGRAFIE

1. Petriş A, Ţînţ D, Talu-Chiţoiu G, Pop C (sub redacţia). Tromboembolismul pulmonar: o abordare contemporană. Ed. PIM, Iaşi 2015.
2. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014; 35: 3033-3073.
3. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; I07 (23 Suppl 1):19-116.
4. Beladan C, Botezatu S. Tromboembolismul pulmonar. În Ginghină C (sub red.) Mic tratat de cardiologie (ediţia a doua). Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2017: 655-669.
5. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of

thromboembolism etiology. Am J Med 2004; 117:19-25.
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98(4): 756-764.
7. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, et al for RiHTER Investigators: Outcome of patients with right heart thrombi - Right Heart Thrombi European Registry. Eur Respir J 2016;47(3): 869-75.
8. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation 2012; 125: 2092-9.
9. Mclntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardio! 1971; 28(3): 288-294.
10. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotai role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovasc Res 2000; 48(1): 23-33.
11. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. J Am Coli Cardio! 2008; 51(7): 750-757.
12. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. Circulation 2011; 124(24): 2716-2724.
13. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation perfusion mismatch during embolie pulmonary arterial occlusion. Puim Circ 2011; I(3): 365-376.
14. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998; 97(19): 1946-1951.
15. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. N Engl J Med 2004; 350(22): 2236-8.
16. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. JAMA 1977; 238(23): 2509-2511.
17. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinica! model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83(3): 416-420.
18. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, et al. Further validation and simplification of the Wells clinica! decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008; 99(1): 229-234.
19. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144(3): 165-171.
20. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinica! probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008;168 (19): 2131-2136.
21. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinica! prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8(5): 957-970.
22. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jimenez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Eur Respir J 2014; 44: 694-703.
23. Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfin C, et al, PROTECT investigators. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. Thromb Haemost 2016; 115: 827-34.
24. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, et al. A novei H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014; 111: 996-1003.
25. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, et al. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. Clin Res Cardio! 2013; 102: 73-80.
26. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation 2007; 116(4): 427-33.
27. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. Eur Respir J 2018; 51: 1702037 doi.org/10.1183/13993003.02037-2017.
28. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Differences in negative T waves between acute pulmonary

embolism and acute coronary syndrome. Circ J 2014; 78: 483-9.
29. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in VI-an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinica(outcome in pulmonary embolism. Eur Heart J 2003; 24(12): 1113-9.
30. Zhong-Qun Z, Chong-Quan W, Nikus KC, et al. A new electrocardiogram finding for massive pulmonary embolism: ST elevation in lead aVR with ST depression in leads I and V(4) to V(6). Am J Emerg Med 2013; 31: 456.e5-8.
31. Kumar N, Xie K, Mar W, et al. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. Nuci Med Mol Jmaging 2015; 49: 303-11.
32. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. Am J Nucl Med Mol Imaging 2016; 6: 215-22.
33. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. J Thromb Haemost 2012; 10:743-50.
34. Aujesky D, Obrosky OS, Stane RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(8): 1041-1046.
35. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med 2010; 170(15): 1383-1389.
36. Chopard P, Dorffler-Melly J, Hess N et al. Venous thromboembolisrn prophylaxis in acutely iii patients: definite need for improvement. J Intern Med 2005; 257: 352-357.
37. Kahn SR, Lirn W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrornbotic Therapy and Prevention of Thrornbosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinica! Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): el95S-e226S.
38. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. J Thrornb Haemost 2011; 9: 1500-1507.
39. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolisrn. N Engl J Med 2014; 370: 1402-11.
40. Petriş A, Ţînţ D, Tatu-Chiţoiu G, Petrescu L (sub redacţia). Tromboembolismul pulmonar în situaţii clinice speciale. Ed. PIM, laşi 2017.
41. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dase unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD00IJ00.
42. Dudzinski DM, Horowitz JM. Start-up, Organization and Performance of a Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team for the Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolisrn. Rev Esp Cardial 2017;70(1): 9-13.

CAPITOLUL

36 Cordul pulmonar cronic

Definiţie 747
Etiologie 747
Patogeneză 748
Fiziopatologie 750
Manifestări clinice 750
Examinări de laborator 751
Tratament 754
Bibliografie 759

DEFINIŢIE

Cordul pulmonar cronic (CPC) este definit ca hipertrofie ventriculară dreaptă şi/sau dilatare, secundare hipertensiunii arteriale pulmonare, ca rezultat al unei boli pulmonare (parenchimatoase sau vasculare) de la originea arterei pulmonare la intrarea venelor pulmonare în atriul stâng l.

ETIOLOGIE

Prevalenţa CPC variază în funcţie de ţară, în SUA, de exemplu, cifra estimată fiind de aproximativ 6-7% din totalitatea bolilor cardiace[2]. În populaţia generală, *boala pulmonară cronică obstructivă (BPCO)* este principala cauză a CPC datorită incidenţei şi prevalenţei înalte a bronşitei cronice şi, în special, a bronşitei secundare fumatului3. La nivel mondial, conform datelor OMS din 2017, s-au înregistrat peste 25 l de milioane de cazuri de BPCO, numărul de decese cauzat de această boală fiind estimat la 3, 17 milioane[4]. *Bolile pulmonare parenchimatoase* sau *bolile bronşice* (tuberculoza pulmonară, bronşiectazia, sarcoidoza, pneumoconiozele etc.) se situează pe locul doi[5].

Boala vasculară pulmonară este adesea o cauză nerecunoscută de CPC. În principal, există două tipuri de boală vasculară pulmonară. Primul este reprezentat de hipertensiunea pulmonară arterială idiopatică, mai frecventă la femeile tinere şi caracterizată printr-o progresie rapidă şi severă înspre apariţia CPC şi a insuficienţei respiratorii[6]. De asemenea, tromboembolismul pulmonar este tot mai frecvent inventariat ca o cauză a CPC, embolismul fiind de multe ori recurent şi clinic nerecunoscut[6].

Bolile neuromusculare reprezintă o cauză procentual redusă a CPC, totuşi importantă, deoarece ele interferează cu mecanica respiratorie şi induc hipoventilaţie.

Importante sunt şi *bolile cutiei toracice,* care intervin prin mecanismul hipoventilaţiei în apariţia hipertensiunii pulmonare şi, mai târziu, a CPC.

În sfârşit, *deprimarea centrală a respiraţiei* este importantă la •1biecţii cu istoric de

accident vascular cerebral şi la pacienţii cu obezitate morbidă.

Obezitatea reprezintă un factor de risc important, care, datorită apariţiei în cadrul acestei boli a sindromului de *apnee în somn,* favorizează apariţia în timp a CPC. Descrisă mai recent sau recunoscută mai recent, apneea în somn poate fi una dintre cauzele insuficienţei respiratorii, hipertensiunii pulmonare şi a cordului pulmonar cronic[6], dar în acelaşi timp reprezintă şi un factor de risc pentru bolile cardiovasculare, inclusiv hipertensiunea arterială.

PATOGENEZĂ

Hipertrofia ventriculară dreaptă este specifică, dar este dificil să fie recunoscută, deoarece septul interventricular este un perete comun al celor doi ventriculi şi hipertrofia sa nu poate fi considerată ca o dovadă de hipertrofie ventriculară dreaptă. De aceea, grosimea peretelui liber al ventriculului drept şi masa acestuia sunt considerate importante, valoarea limită fiind de 70 g, peste această valoare formulându-se diagnosticul de hipertrofie ventriculară dreaptă. Desigur, este însă o definiţie care nu poate fi utilizată în clinică.

În mod obişnuit, peretele ventricular drept este subţire, iar contractilitatea sa redusă în comparaţie cu cea a ventriculului stâng. În mod normal, debitul cardiac creşte datorită creşterii presarcinii, în conformitate cu legea lui Starling şi nu datorită creşterii contractilităţii. De aceea, din cauza pereţilor subţiri, ventriculul drept realizează o bună compensare a încărcării de volum prin dilatare şi prin anterior menţionata lege a lui Starling. În schimb, este dificilă menţinerea unui debit cardiac normal al inimii drepte în caz de încărcare de presiune. Atunci când aceasta va apărea, hipertrofia ventriculară dreaptă reactivă, deşi prezentă, este de multe ori inadecvată faţă de creşterea postsarcinii şi, în consecinţă, vor apărea relativ rapid fenomenele de insuficienţă cardiacă.

Deci, spre deosebire de ventriculul stâng, în cazul căruia, în hipertensiunea sistemică, insuficienţa cardiacă apare tardiv, după o fază importantă de compensare prin hipertrofie ventriculară stângă, apariţia hipertensiunii pulmonare arteriale chiar moderate conduce rapid la decompensarea ventriculului drept şi apariţia insuficienţei cardiace drepte.

În ceea ce priveşte hipertensiunea pulmonară, care este obligatorie ca verigă intermediară în apariţia cordului pulmonar cronic, trebuie să menţionăm că circulaţia pulmonară este săracă în fibre musculare netede esenţiale pentru vasoconstricţie şi apariţia hipertensiunii pulmonare. În consecinţă, prin ea însăşi, vasoconstricţia singură nu poate determina apariţia unui nivel al hipertensiunii pulmonare care să inducă hipertrofie ventriculară dreaptă şi decompensare.

De aceea, sunt obligatorii modificările structurale ale circulaţiei pulmonare terminale care determină şi menţin hipertensiunea pulmonară şi permit atingerea acelui nivel de hipertensiune pulmonară la care va fi iniţiată apariţia CPC.

Mecanismele Hipertensiunii Arteriale Pulmonare. Pentru apariţia hipertensiunii arteriale pulmonare, aria transversală a arterelor pulmonare trebuie să scadă cu peste 50%. Acest lucru poate fi obţinut atât prin vasoconstricţie, cât şi prin reducere anatomică. *Vasoconstricţia* este declanşată, în CPC, secundar hipoxiei alveolare. Aceasta apare când pO2 scade sub 60 mmHg, respectiv SaO2 sub 90%. Hipercapnia nu induce direct vasoconstricţie. Totuşi, aceasta poate fi indirect indusă ca rezultat al acidozei secundare hipercapniei.

Alţi factori implicaţi în vasoconstricţie sunt neuropeptidele, catecolaminele, leucotrienele şi endotelina. Pe de altă parte, oxidul nitric are un efect vasodilatator.

Vasoconstricţia apare la nivelul vaselor pulmonare mici sub 200 microni şi este urmată de remodelare anatomică după câteva zile de evoluţie. În consecinţă, insuficienţa respiratorie persistentă este întotdeauna şi rapid urma-

tă de hipertensiune arterială pulmonară, care este menţinută şi, de multe ori, ireversibilă ca urmare a remodelării vasculare. Remodelarea poate progresa chiar şi în absenţa stimulilor vasoconstrictori, explicând agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare şi progresia bolii.

Trebuie menţionat că şi după remodelarea vasculară se menţine o oarecare vasomotricitate care, în cazul agravării în continuare sau episodice a insuficienţei respiratorii, poate agrava hipertensiunea pulmonară. De aceea, chiar la bolnavii cu CPC constituit, tratarea insuficienţei respiratorii poate descreşte hipertensiunea pulmonară şi ameliora simptomatologia bolnavilor deja decompensaţi.

Descreşterea anatomică a ariei transversale a arterelor pulmonare. Ea apare ca urmare a vasoconstricţiei pulmonare de durată la nivelul arteriolelor pulmonare şi a remodelării vasculare consecutive. Ea poate însă să apară în absenţa acesteia în următoarele situaţii:

- hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. În acest caz, arterele pulmonare mici sunt obliterate. Apare fibroza idiopatică care este mai frecventă la femei şi există, în apariţia bolii, un mecanism de transmitere genetică;
- tromboembolismul pulmonar la nivelul arterelor pulmonare largi şi medii induce prin tromboză reducerea ariei transversale a arterelor pulmonare.

În bolile sistemice, respectiv *bolile ţesutului conjunctiv,* apare frecvent fibroza pulmonară secundară cu incidenţă maximă în sclerodermie, în care 15-16% dintre bolnavi dezvoltă hipertensiune arterială pulmonară.

Descreşterea anatomică a ariei transversale a arterelor pulmonare este notată şi în bolile pulmonare parenchimatoase, cum sunt *rezecţiile pulmonare, tuberculoza* etc. Acestea trebuie să fie însă masive şi să intereseze peste 50% din plămâni (din masa pulmonară) pentru a declanşa hipertensiunea arterială pulmonară, deoarece, aşa cum am arătat anterior, există o rezervă importantă de debit a circulaţiei pulmonare.

Afectarea arterelor mici şi reducerea cu peste 50% a ariei pulmonare transversale poate apărea şi în *emfizemul pulmonar.* Acesta poate fi esenţial (idiopatic), iar, în aceste cazuri, pragul de 50% cu hipertensiune pulmonară consecutivă şi cord pulmonar cronic ulterior apare târziu în evoluţia bolii; în schimb, în BPCO, emfizemul centro-lobular şi lezarea arteriolară la nivel lobular se asociază cu vasoconstricţie arterială şi remodelare arterială, cu creşterea rapidă a hipertensiunii pulmonare. În consecinţă, CPC va apărea relativ precoce în timpul evoluţiei acestei boli.

Alţi factori

Factorii precipitanţi şi agravanţi nu sunt importanţi în inducerea hipertensiunii pulmonare arteriale, dar pot interveni semnificativ în creşterea severităţii acesteia. Unul dintre aceşti factori este *creşterea debitului pulmonar.* El apare şi chiar poate reprezenta uneori factorul iniţiator al hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu boli congenitale cardiace semnificative, cu şunt stânga-dreapta.

Sindromul hiperkinetic cardiovascular este frecvent prezent la bolnavii cu insuficienţă respiratorie şi hipoxemie şi are ca rezultat creşterea debitului pulmonar şi agravarea hipertensiunii pulmonare.

Policitemia secundară insuficienţei respiratorii poate şi ea creşte gradul hipertensiunii arteriale pulmonare prin creşterea vâscozităţii sanguine şi favorizarea microtrombozelor la nivelul arteriolelor pulmonare distale, cu înrăutăţirea hipertensiunii pulmonare.

Insuficienţa Ventriculară Dreaptă (Insuficienţa Cardiacă Dreaptă). Dilatarea şi hipertrofia ventriculului drept sunt importante în patogeneza insuficienţei cardiace drepte. Pentru o perioadă de timp, îndeosebi hipertrofia reuşeşte să compenseze creşterea postsarcinii realizată prin hipertensiunea arterială pulmonară. În schimb, în hipertensiunea arterială pulmonară severă sau chiar moderată, compensarea nu mai este posibilă, presiunea telediastolică în ventriculul drept va creşte şi vor apă-

rea semne clinice de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Insuficienţa cardiacă dreaptă va avea ca rezultat apariţia sindromului congestiv la nivelul venelor jugulare, la nivelul ficatului şi periferiei. În plus, descreşterea debitului ventriculului drept va cauza descreşterea întoarcerii venoase la inima stângă şi scăderea debitului ventriculului stâng, incluzând descreşterea debitului coronarian care, în timp, poate favoriza apariţia insuficienţei cardiace stângi (globalizarea insuficienţei cardiace).

Creşterea presiunii diastolice în ventriculul drept şi, consecutiv, la nivelul atriului drept poate induce tulburări de ritm atriale sau ventriculare, mai ales tahicardie atrială haotică sau fibrilaţie atrială.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia va fi discutată în relaţie cu principalele manifestări ale CPC.

Insuficien/a cardiacă congestivă dreaptă. Semnele de congestie retrogradă la nivelul ventriculului drept apar atunci când presiunea telediastolică depăşeşte 8 mmHg. Această presiune este transmisă retrograd atriilor şi ulterior venelor sistemice, cauzând congestie venoasă (inclusiv jugulară), hepatomegalie, edeme periferice şi, uneori, exudat pleural sau peritoneal.

Insuficienţa cardiacă dreaptă apare, de obicei, de la valori moderate ale hipertensiunii arteriale pulmonare şi poate fi precipitată de insuficienţa respiratorie (care creşte suplimentar hipertensiunea arterială pulmonară) în timpul infecţiilor respiratorii intercurente sau al tulburărilor de ritm rapid, cum ar fi fibrilaţia atrială paroxistică.

Sindromul de debit cardiac scăzut. Este întotdeauna prezent, având în vedere posibilităţile limitate ale ventriculului drept de a compensa încărcările de presiune ale acestuia. Această scădere are ca rezultat reducerea capacităţii de efort, la care contribuie şi insuficienţa respiratorie.

În consecinţă, în CPC, reducerea capacităţii de efort este mai mare decât cea care ar rezulta din severitatea insuficienţei cardiace. De aceea, insuficienţa cardiacă şi respiratorie trebuie evaluate prin determinarea simultană a debitului cardiac, gazelor sanguine şi peptidelor natriuretice.

Sindromul de debit cardiac scăzut reprezintă un stimul pentru activarea neurohormonală, care apare în paralel cu semnele de insuficienţă cardiacă, acesta conducând şi la deprimarea funcţiei ventriculare stângi, pentru că debitul cardiac scăzut produce scăderea debitului coronarian.

Tulburările de ritm. Tulburările de ritm rapid conduc la scăderea debitului cardiac şi înrăutăţirea sindromului congestiv prin agravarea disfuncţiei diastolice a ventriculului (drept şi stâng). De asemenea, tulburările atriale de ritm rapid pot aduce un risc vital prin precipitarea fibrilaţiei ventriculare.

Insuficienţa respiratorie este consecinţa bolii pulmonare. Hipertensiunea pulmonară, îndeosebi în stadiile sale avansate, severe, poate creşte severitatea insuficienţei respiratorii, indiferent de tipul acesteia, prin descreşterea ariei transversale a arborelui arterial pulmonar.

Insuficienţa respiratorie este de tip hipoventilaţie (hipercapnic) în majoritatea cazurilor de CPC şi constă în descreşterea concomitentă a pO2 (sub 60-80 mmHg), creşterea pCO2 (peste 4-6 mmHg). Uneori, anomaliile de distribuţie şi tulburările de difuziune alveolo-capilară pot şi ele determina insuficienţă respiratorie de tip hipoxie.

MANIFESTĂRI CLINICE

Constau, în principal, în patru categorii de semne şi simptome.

Boala pulmonară. Aceste simptome, semne depind de boala de bază, de exemplu: tuse şi expectoraţie cronică, wheezing la bolnavii cu BPCO etc.

Semnele şi simptomele de insuficienţă respiratorie constau în descreşterea capacităţii de efort, cianoză generalizată etc.

Hipertensiunea arterială pulmonară se caracterizează prin creşterea intensităţii componentei pulmonare a zgomotului II (dificil de detectat la bolnavii cu BPCO şi emfizem), prezenţa ocazională a zgomotului IV (galop atrial drept), creşterea pulsaţiilor ventriculului drept (atâta timp cât nu apare încă insuficienţa cardiacă), semne specifice radiologice şi ecocardiografice.

Insuficienţa cardiacă dreaptă. Constă în semnele clasice de insuficienţă cardiacă dreaptă, dar cianoza este mai importantă decât de obicei d31torită coexistenţei insuficienţei respiratorii. In general, bolnavii prezintă dispnee, de regulă fără ortopnee, deoarece staza pulmonară este minimă sau absentă sau deoarece creşterea pCO2 induce hipofuncţie cerebrală cu descreşterea „vitezei de reacţie" a centrilor respiratori la hipoxemie.

Bolnavii prezintă, în general, aspect emfizematos în BPOC şi emfizemul primar, cianoză generalizată cu componentă centrală şi periferică, turgescenţa venelor jugulare, hepatomegalie şi edeme periferice.

La *examinarea pulmonară* se detectează semnele bolii respiratorii de bază şi aproape întotdeauna ralurile bronşice sunt prezente, la fel ca şi expirul prelungit în cazul bolnavilor cu BPCO.

La auscultaţia inimii, tahicardia este aproape o regulă (sinusală sau fibrilaţie atrială). Galopul atrial drept (deseori interpretat ca stâng) este greu de detectat datorită emfizemului. Este prezent suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană (şi el dificil de detectat), adeseori interpretat ca regurgitare mitrală.

Bolnavii au extremităţi calde (spre deosebire de insuficienţa cardiacă dreaptă de alte etiologii) datorită creşterii pCO2 cu efect vasodilatator periferic.

Simptomele cerebrale sunt secundare stazei cerebrale, dar mai ales creşterii pCO2. Bolnavii sunt somnoroşi, confuzi şi pot dezvolta ocazional comă hipercapnică.

EXAMINĂRI DE LABORATOR

Ecocardiografia este cea mai importantă, deoarece evidenţiază creşterea în dimensiune a ventriculului drept (peste 24 mm în diastolă în secţiune parasternal ax lung - Figura 1; peste 42 mm, bazal, în secţiunea apical patru camere, mişcarea paradoxală a septului interventricular (secundar încărcării de presiune prin hipertensiunea pulmonară)5. O grosime a peretelui ventriculului drept de peste 5 mm în secţiunea subcostal, în diastolă, denotă prezenţa hipertrofiei sale[7]. Alte modificări ale ventriculului drept care pot fi decelate ecocardiografic sunt: TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) :Sl,7 cm, S' <10 cm/sec, RVFAC (right ventricular fractional area change) <35%5.

Ca o regulă generală, atriul drept este dilatat la examinarea 2D (peste 50 mm), presiunea arterială pulmonară medie este >25 mmHg, presiunea arterială pulmonară sistolică >35 mmHg, dar de obicei >50 mmHg.

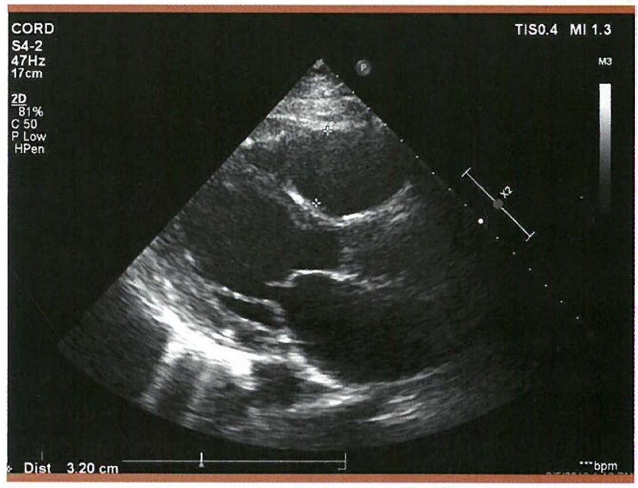
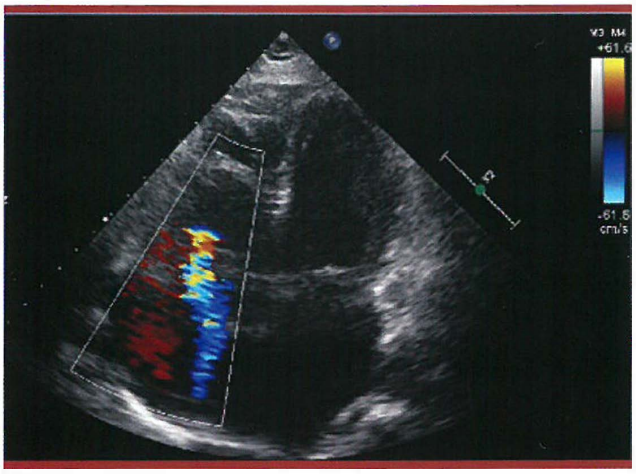


Figura I. - Ecocardiografie transtoracică. Secţiune parasternal ax lung 2D - ventricul drept mărit - 32 cm.

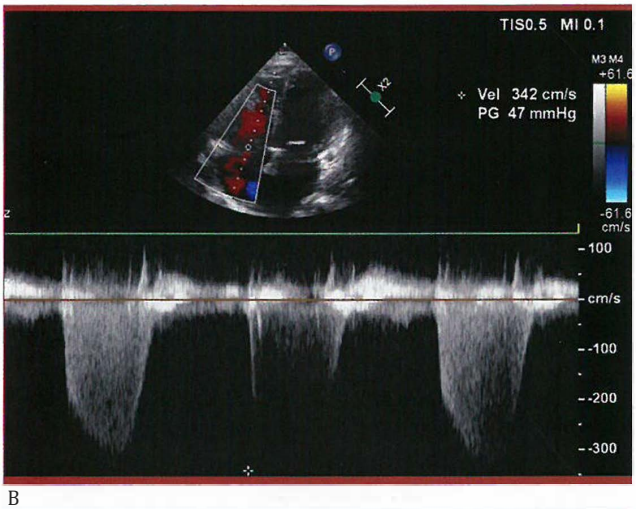
Se înregistrează grade variate de insuficienţă tricuspidiană în directă relaţie cu gradul

dilatării ventriculare drepte şi al hipertensiunii pulmonare - Figura 2. Se vizualizează, de asemenea, regurgitarea pulmonară.

Este utilă totodată evaluarea diametrului şi existenţa colapsului venei cave inferioare din secţiunea subcostal.



A



B

;Figura 2 A, B. - Ecocardiografie transtoracică. Secţiune apical 4 camere. *A.* Examen Doppler color - regurgitare tricuspidiană severă cu jet mai excentric. Atriul drept mărit; *B.* Examen Doppler color şi continuu. Gradient AD-VD - 47 mm (PAPs - 67 mmHg).

De obicei, ventriculul stâng este de dimensiuni normale şi normocontractil, dar în cazurile severe, cu evoluţie îndelungată se poate înregistra descreşterea fracţiei de ejecţie a acestuia, dar, de regulă, diametrul sistolic al ventriculului stâng se menţine în limite normale.

Electrocardiografia este importantă atunci când evidenţiază semne de hipertrofie ventriculară sau atrială dreaptă (P pulmonar) - Figura 3. Atunci când aceste semne sunt absente, ele nu ne pot îndepărta de diagnosticul de cord pulmonar cronic.

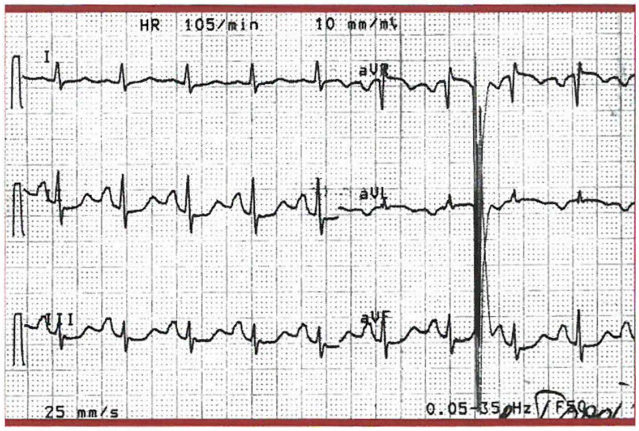


Figura 3. - Electrocardiogramă. Hipertrofie atrială dreaptă. Unda P de amplitudine crescută (3 mm) în derivaţiile D2, D3, aVF (după [8] cu permisiunea ;Editurii Clusium).

Pot fi înregistrate tulburări de ritm ventriculare, dar şi atriale, mai ales tahicardia atrială haotică şi fibrilaţia atrială, şansa detectării acestora crescând în cazul monitorizării ambulatorii a electrocardiogramei (Holter ECG pe 24 ore sau chiar peste această limită).

Radiografia pulmonară este importantă din cel puţin 3 motive:

- evidenţiază aspecte ale bolii pulmonare de bază (bronşiectazie, fibroză, emfizem etc.).
- înregistrează semnele hipertensiunii pulmonare (dilatarea arterei pulmonare, câmpi pulmonari clari etc.).
- ocazional, evidenţiază dilatarea ventriculului drept (inimii drepte), dar această creştere în dimensiuni nu este întotdeauna înregistrată deoarece inima dreaptă poate împinge ventriculul stâng, chiar „mimând" dilatarea ventriculului stâng.

O evaluare mult mai acurată a performanţei ventriculare drepte poate fi obţinută prin *ventriculografie radioizotopică.*

Recent s-a demonstrat superioritatea *RMN*-ului în evaluarea dimensiunilor, hipertrofiei şi performanţei v ntriculare drepte, dar examinarea este costisitoare şi nu poate fi efectuată tuturor bolnavilor cu suspiciune de cord pulmonar cronic.

O metodă mai ieftină, dar cu acurateţe ceva mai redusă este *tomografia computerizată multislice* care şi ea poate evidenţia dilatarea ventriculului drept, hipertrofia acestuia şi scăderea fracţiei de ejecţie.

Scintigrafia miocardică poate fi utilă atunci când se impune diagnostic diferenţial cu cardiopatia ischemică, hipoperfuzia segmentară fiind absentă în CPC.

Biopsia pulmonară este rezervată cazurilor de hipertensiune pulmonară de cauză necunoscută şi în special atunci când se suspicionează hipertensiunea pulmonară primară, pentru stabilirea exactă a etiologiei CPC.

Pentru diagnosticarea şi evaluarea severităţii disfuncţiei ventilatorii şi insuficienţei respiratorii, se recomandă o serie de examinări. Astfel, *spirometria* este întotdeauna indicată, înregistrându-se disfuncţie ventilatorie de tip obstructiv în majoritatea cazurilor (BPCO), dar şi restrictiv (fibroza pulmonară) sau mixt. Spirometria trebuie efectuată după administrarea unei doze adecvate din cel puţin un bronhodilatator cu acţiune scurtă, pentru a minimaliza variabilitatea. Rolul spirometriei în diagnosticul, evaluarea şi urmărirea pacienţilor cu BPCO este ilustrat în Figura 4.

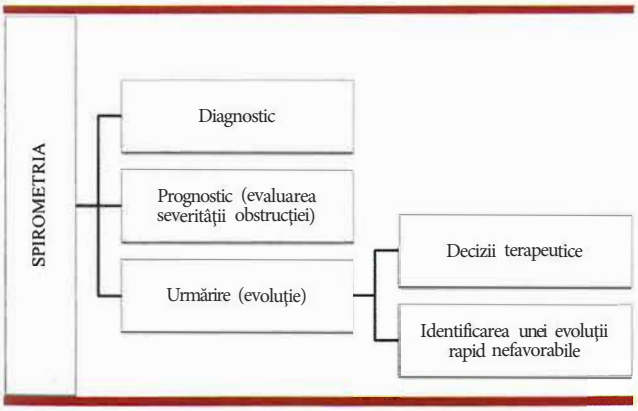


Figura 4. - Rolurile spirometriei în BPCO.

Spirometria contribuie în mod esenţial la clasificarea GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) a BPCO - Tabelul J9.

TABELUL J. **Clasificarea GOLD a BPCO în funcţie de rezultatul spirometriei**

O!AG:-IOS TJC CO:-IFJR.\!Al l'Rl:-1 SPIRO !ETRJE	
FEVI FVC < O7 (după admmi,trarc de bronhodllalalor)	
E\"i\l.I"ARFA OHSTRUCTIEI (FE\"J . •• DICI \"AI.0AREA PREZIS.'\)	
GOLD 1	?:SO
GOLD 2	50 - 79
GOLD 3	30 - 49
GOLD 4	< 30

BPCO = bronhopneumopatie cronică obstructivă; *FEVJ* = volumul expirator maxim într-o secundă (forced expiratory volume in the first second); *FVC* = capacitatea vitală forţată (forced vital capacity).

În afară de gradarea spirometrică, în cadrul ultimului Ghid de Diagnostic, Management şi Prevenţie a BPCO (2017 GOLD Report)9 se pune accent suplimentar atât pe *simptomatologia* pacientului, cât şi pe *istoricul exacerbărilor.* În algoritmul detaliat, după efectuarea spirometriei şi determinarea gradului obstrucţiei bronşice, sunt evaluate simptomele pacientului prin aplicarea chestionarelor mMRC (modified British Medical Research Council Questionnaire) şi CAT (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test). În final, se notează *istoricul exacerbărilor,* cu *includerea spitalizărilor*[9]. Astfel, a apărut clasificarea ABCD, utilizată în special pentru recomandările de tratament farmacologic - Tabelul 2.

Gazele sanguine (ASTRUP) - se recomandă determinarea acestora.

Pot fi utile şi *alte examinări* utilizate în general în insuficienţa cardiacă, cum ar fi *peptidele natriuretice,* testele funcţionale *hepatice,* testele funcţionale *renale.*

TABELUL 2. **Evaluarea ABCD a pacienţilor cu BPCO.**

Istoricul exacerbărilor	Evaluarea simptomelor/riscului de exacerbare	
22 sau 2'.l, dar care a necesitat spitalizare	C	D
0 sau I (fără a fi nevoie de spitalizare)	A	B
	mMRC 0-1 CAT 2'.10	mMRC 22 CAT <10

BPCO = bronhopneumopatie cronică obstructivă; *CAT* = Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; *mMRC* = modified British Medical Research Council Questionnaire.

Investigarea coagulării este indicată deoarece, datorită f icatului hipoxic, hipocoagulabilitatea este înregistrată deseori, fapt important atunci când se recomandă tratamentul anticoagulant la bolnavii cu fibrilaţie atrială sau cu forme severe de hipertensiune pulmonară, îndeosebi idiopatică.

Hematocritul este important deoarece policitemia este frecvent notată la bolnavii cu BPCO, creşterea hematocritului peste o anumită valoare impunând emisii repetate de sânge. Peste o anumită limită, policitemia poate contribui ea însăşi la agravarea hipertensiunii pulmonare.

Diagnostic pozitiv. Acesta este asigurat de coexistenţa unei boli pulmonare (care poate dezvolta cord pulmonar cronic), cu hipertrofie ventriculară dreaptă + hipertrofie atrială dreaptă (ecocardiografie ± ECG) şi dilatare ventriculară şi atrială dreaptă (ecocardiografie), cu sau fără semne de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Diagnosticu) diferenţial va lua în considerare boli respiratorii cu insuficienţă respiratorie, dar fără CPC. În aceste cazuri, hipertensiunea pulmonară poate fi prezentă, dar fără modificări ecografice (eventual RMN) de hipertrofie şi dilatare ventriculară şi atrială dreaptă şi fără semne de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Peptidele natriuretice sunt importante în diferenţierea insuficienţei respiratorii izolate (valori normale) de cele în care avem insuficienţă cardiacă dreaptă prin CPC (valori crescute peste 125 pg/ml) la

Evident, semnele clinice pot fi şi sunt şi ele utile în majoritatea cazurilor în care avem simptome şi semne patente de insuficienţă cardiacă dreaptă, confirmând cordul pulmonar cronic decompensat.

TRATAMENT

Tratamentul CPC se va adresa concomitent:

- bolii pulmonare de bază;
- hipertensiunii arteriale pulmonare;
- insuficienţei cardiace drepte.

Tratamentul bolii pulmonare depinde de boala de bază. Dacă apare insuficienţa respiratorie, bronhodilatatoarele, antibioticele, tratamentul specific şi oxigenoterapia vor fi recomandate pe termen lung. Indicaţiile pentru oxigenoterapia de lungă durată ambulatorie, 0,52 l/min, va fi făcută atunci când pO2 este sub 55 mmHg. Desigur, depinzând de etiologia specifică, vor fi recomandate alte tratamente (corticoterapie etc.). Strategia terapeutică în general şi algoritmul de tratament farmacologic al BPCO conform ghidului GOLD sunt redate în Figurile 5 şi 69.

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Este optimal atunci când tratamentul bolii de bază care a cauzat hipertensiunea pulmonară este eficient, dar chiar şi în cazul eficienţei acestuia, dacă boala are o evoluţie mai îndelungată, hipertensiunea arterială pulmonară poate persista sau chiar evolua pe cont propriu (remodelare arterială pulmonară).

Terapia continuă cu oxigen recomandată pentru insuficienţa respiratorie (18 ore/zi) duce şi la descreşterea hipertensiunii arteriale pul-

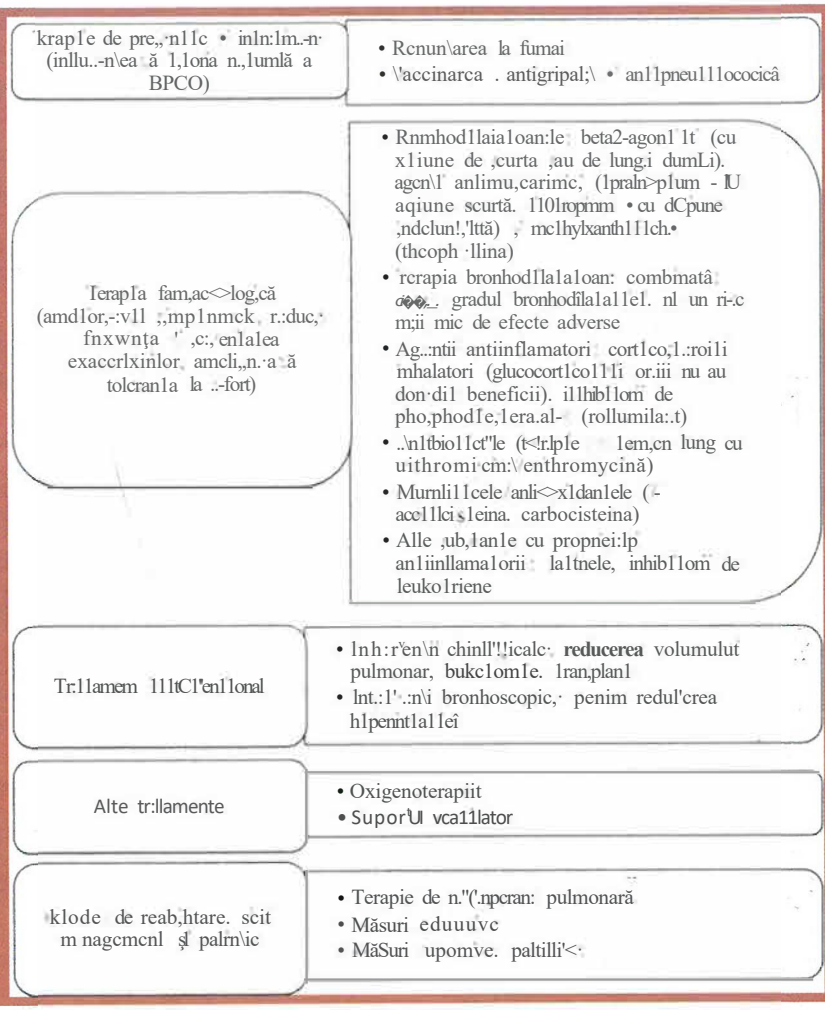


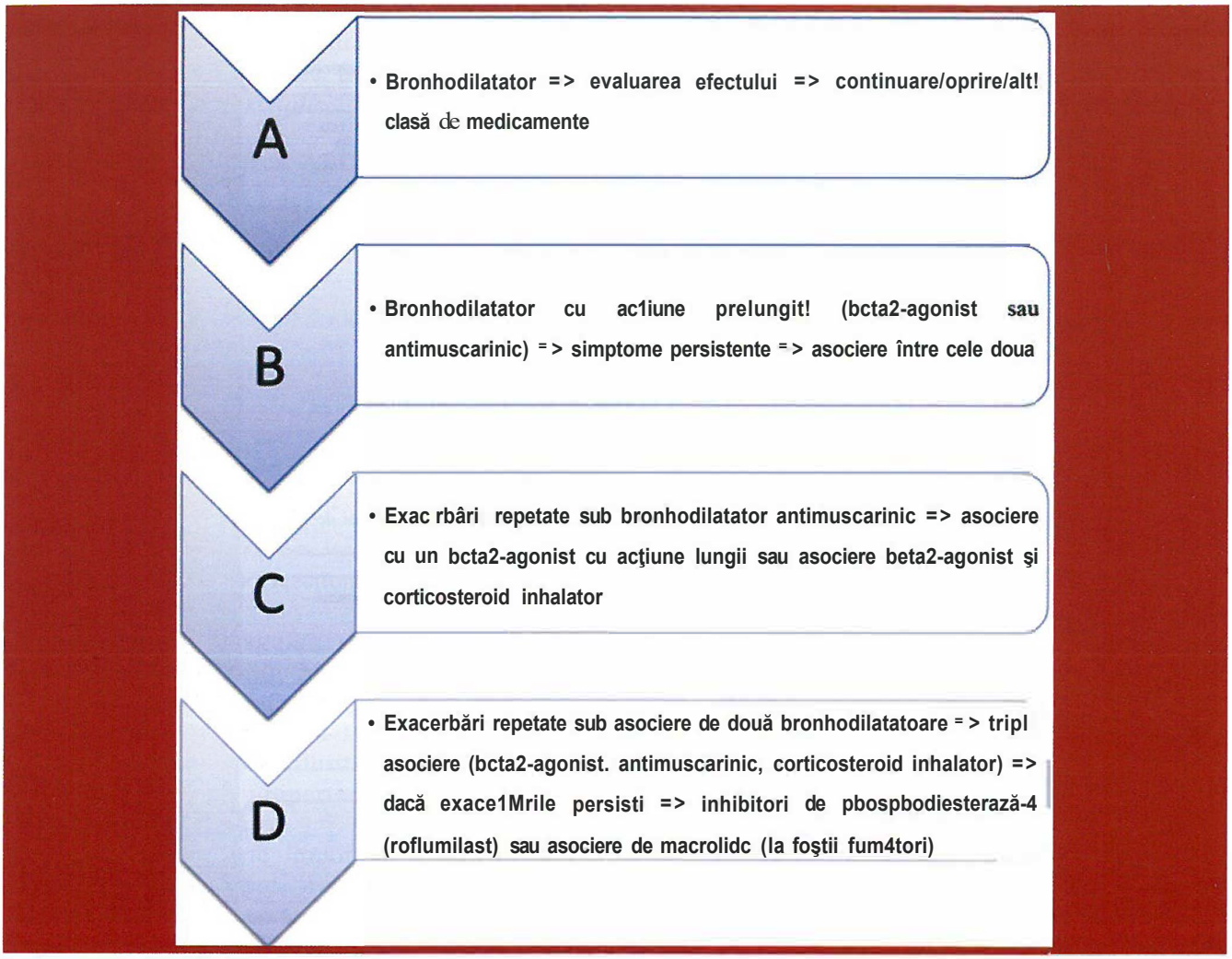
Figura 5. - Strategii terapeutice în BPCO.

monare, deoarece vasoconstricţia arteriolară pulmonară este menţinută prin hipoxemie şi există, chiar în cazul remodelării pulmonare importante, rezervă vasomotorie, o rezervă care poate duce la agravarea hipertensiunii pulmonare şi invers.

Vasodilatatoarele directe şi indirecte vor fi întotdeauna recomandate. Anticalcicele dihidropiridinice sau nondihidropiridinice sunt încă recomandate pentru un procent semnificativ al bolnavilor. Totuşi, luând în considerare efectul cardio-depresor de descreştere a contractilităţii ventriculare drepte (îndeosebi nondihidropiridinice), utilizarea lor la bolnavii cu CPC şi, mai ales, la cei cu CPC decompensat (insuficienţă cardiacă dreaptă) se va face cu prudenţă.

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (sau sartanii) au efect vasodilatator şi reduc hipertensiunea arterială pulmonară, fiind indicaţi la toţi bolnavii cu insuficienţă cardiacă dreaptă, inclusiv cu CPC. În anumite situaţii, utilizarea lor este limitată de prezenţa tensiunilor arteriale sistemice reduse (sindrom de debit cardiac redus).

Nitraţii administraţi intravenos descresc şi valorile presiunii arteriale pulmonare şi chiar reprezintă un test pentru reversibilitatea hipertensiunii pulmonare atunci când sunt cuplaţi cu



!Figura 6. - Algoritmul de tratament farmacologic în BPCO, în funcţie de clasificarea ABCD [adaptat după (9)).

cateterismul inimii drepte. Când sunt utilizaţi oral sau transcutanat („patch-ul" de nitroglicerină), efectul asupra hipertensiunii arteriale pulmonare este minim sau absent.

La ora actuală, există câteva categorii de medicamente care au un efect semnificativ de scădere a hipertensiunii arteriale pulmonare.

Prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost) utilizată în perfuzii zilnice pentru o lungă perioadă de timp (una, două luni) poate reduce valorile hipertensiunii pulmonare cu 20-30%[5]. Din păcate, după oprirea tratamentului, valorile hipertensiunii pulmonare revin la valorile iniţiale. Este recomandată în hipertensiunea arterială primitivă sau în hipertensiunea severă atunci când alte mijloace de tratament s-au dovedit insuficiente. Este mai puţin utilă pentru scăderea hipertensiunii arteriale în CPC indus prin BPCO, în plus realizează tahicardie, stimulare simpatică indirectă şi poate precipita sau agrava sindromul de debit cardiac scăzut şi insuficienţa cardiacă congestivă.

Inhibitorii de fosfodiesterază 5 (sildenafilul, tadalafilul) sunt capabili să reducă valori-

le hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienţii cu CPC. Medicamentele sunt bine tolerate, atât la bărbaţi, cât şi la femei, deşi scad uşor tensiunea arterială şi pot determina, în anumite situaţii, tahicardie; valoarea lor terapeutică este însă moderată.

Cei mai importanţi la ora actuală sunt *inhibitorii endotelinei I.* Primul dintre aceştia a fost bosentanul, considerat multă vreme cel mai eficient medicament în tratamentul de lungă durată al hipertensiunii pulmonare cu creşteri semnificative ale supravieţuirii, rezultate din reducerea hipertensiunii pulmonare cu 20-30% sau chiar mai mult. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă dreaptă, trebuie supravegheată funcţia hepatică, deoarece pot creşte transaminazele. La ora actuală mai pot fi utilizate, cu succes similar sau chiar mai mare, şi alte medicamente din aceeaşi clasă: ambrisentan, macitentan[11].

Alte clase de medicamente care pot contribui la reducerea hipertensiunii pulmonare sunt reprezentate de *stimulatorii de guanilat ciclază* (riociguat) şi de *agoniştii de receptori IP* (selexipag)[11].

Anticoagulantele sunt utile în tratamentul hipertensiunii pulmonare deoarece, la nivelul vaselor remodelate, pot apărea microtromboze care agravează hipertensiunea pulmonară. *Flebotomia* (emisiile de sânge) este utilizată la bolnavii cu hipertensiune pulmonară la care există concomitent un hematocrit peste 55% şi bineînţeles semne de insuficienţă respiratorie. Sunt efectuate la interval de două, trei zile, 150-200 ml/şedinţă, până când hematocritul scade sub 50%.

Proceduri speciale pentru tratamentul insuficienţei respiratorii şi hipertensiunii pulmonare sunt reprezentate de stimularea electrică diafragmatică, pacing-ul diafragmatic, corecţia cifoscoliozei etc.

Tratamentul insuficienţei cardiace drepte. Este similar cu tratamentul general al insuficienţei cardiace, totuşi există anumite caracteristici care sunt luate în considerare la bolnavii cu CPC5, 10.

Astfel, capacitatea de efort este mai redusă decât a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă de alte etiologii, deoarece insuficienţa respiratorie contribuie la scăderea acesteia. Mai mult, recuperarea (exerciţiul fizic) recomandată sub formă de antrenament fizic este mai puţin posibilă la această categorie de pacienţi, care rămân sever dizabilitaţi şi după controlul sindromului congestiv. Atunci când antrenamentul fizic poate fi efectuat, acesta se dovedeşte la fel de util ca şi la celelalte categorii de bolnavi cu insuficienţă cardiacă. Menţionăm că întotdeauna se asociază exerciţii de gimnastică respiratorie, care pot ameliora într-o anumită măsură disfuncţia ventilatorie şi chiar insuficienţa cardiacă.

Dieta este cea recomandată în insuficienţa cardiacă. Se va ţine cont la bolnavii cu CPC de prezenţa stazei hepatice importante (ficatul hipoxic), care implică recomandări dietetice suplimentare faţă de alte tipuri de insuficienţă cardiacă. Restricţia de sare va fi mai importantă decât cea recomandată bolnavilor cu alte categorii de insuficienţă cardiacă.

Tratamentul medicamentos prezintă câteva aspecte specifice. Se vor administra întotdeauna *diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie* (sau *sartani),* inclusiv *antialdosteronice*[4, 6]. În schimb, *betablocantele* general recomandate în insuficienţa cardiacă trebuie utilizate cu precauţie şi în doze mici din două motive: primul este coexistenţa BPOC în majoritatea cazurilor şi posibilitatea de a agrava sindromul obstructiv, deşi acest efect secundar al betablocantelor nu mai este considerat ca având importanţa din trecut, cu excepţia betablocantelor neselective.

Astfel, recent s-a raportat că agravarea insuficienţei respiratorii este nesemnificativă în cazul dozelor utilizate în insuficienţa cardiacă. Totuşi, chiar betablocantele înalt selective, beta I blocantele, dintre care fac parte metoprololul, bisoprololul, vor fi iniţiate cu prudenţă şi sub supraveghere, iar betablocantele neselective, inclusiv carvedilolul, nu sunt recomandate. Nebivololul poate fi util deoarece are proprie-

tăţi vasodilatatoare prin creşterea concentraţiei de oxid nitric.

Digoxinul, recomandat bolnavilor cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială sau bolnavilor aflaţi în stadii avansate de insuficienţă cardiacă în ritm sinusal, trebuie administrat cu grijă pacienţilor cu CPC şi insuficienţă respiratorie severă datorită posibilelor efecte proaritmice mai frecvente decât la alte categorii de insuficienţă cardiacă datorită ischemiei miocardice. Chiar la bolnavii cu fibrilaţie atrială, tratamentul trebuie urmărit cu atenţie pentru a evita toxicitatea digitalică, inclusiv tulburările de ritm fatale. Pe de altă parte, atunci când hipoxemia nu este severă, digitala este utilă deoarece un ventricul drept dilatat reacţionează mai puţin la vasodilatatoare şi betablocante decât alte categorii de insuficienţă cardiacă şi este necesară creşterea contractilităţii prin digitală pentru a creşte debitul ventriculului drept.

Amiodarona este teoretic indicată în tulburările de ritm, dar în multe cazuri nu poate fi recomandată datorită fibrozei pulmonare care poate fi agravată pe parcursul tratamentului. În cazurile de aritmii ameninţătoare pentru viaţă, amiodarona va fi totuşi administrată fără ezitare, cel puţin pentru perioade scurte de timp (până la câteva luni).

Tratamentul *anticoagulant* este recomandat nu numai pentru hipertensiunea pulmonară şi policitemie, ci şi în prezenţa tulburărilor de ritm, respectiv fibrilaţia atrială. Se utilizează antivitaminele K (warfarină, accnocumarol) şi cele patru clase de anticoalgulante orale directe (DOAC): inhibitorii direcţi de trombină (dabigatran), inhibitorii de factor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), care nu au nevoie de controlul anticoagulării şi au eficienţă anticoagulantă predictibilă.

Ca *proceduri speciale* menţionăm *transplantul cord-pulmon* care are o mortalitate destul de ridicată, dar rezultatele pe termen lung sunt bune şi, de multe ori, reprezintă singura soluţie posibilă atunci când bolnavii sunt relativ tineri şi/sau nu au şi alte comorbidităţi. Se recomandă mai ales pentru hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică şi mai puţin la bolnavii cu CPC prin BPCO, deoarece aceştia sunt vârstnici şi au şi alte comorbidităţi.

Sumar de tratament. Vom prezenta modelul de tratament în CPC care trebuie să aibă impact atât asupra bolii respiratorii, asupra hipertensiunii pulmonare, cât şi asupra insuficienţei cardiace drepte, iar alegerea unui anumit medicament este, de multe ori, dificilă pentru practician.

Este recomandat ca activitatea fizică să se adapteze statusului funcţional pulmonar şi cardiac; să promovăm exerciţiile fizice în limitele posibile şi permise de boala respiratorie şi cardiacă. Dieta va fi hiposodată.

Diureticele, îndeosebi diureticele de ansă, bronhodilatatoarele, antibioticele în timpul episoadelor infecţioase, oxigenoterapia (dacă este necesar continuu 18 ore/zi în hipoxemia severă), inhibitorii enzimei de conversie (sau sartani), antialdosteronicele şi, dacă este posibil, anticalcicele, inhibitorii de endotelină I, sildenafilul, mai rar bosentanul (pentru reducerea hipertensiunii pulmonare) reprezintă medicaţii de bază pentru tratamentul CPC, ţinând cont bineînţeles şi de etiologia bolii.

Anticoagulantele se vor administra când hematocritul depăşeşte 50%, iar în cazuri speciale (hematocrit peste 55%) se va recurge la flebotomie.

Digoxinul este recomandat la bolnavii cu fibrilaţie atrială (cu atenţie), iar transplantul de cord-pulmon rămâne o procedură de excepţie, dar şi de necesitate atunci când alte mij toace nu mai sunt eficiente şi când el este disponibil.

Evoluţia şi prognosticul sunt rezervate, chiar cu tratament optimal şi maximal majoritatea pacienţilor decedând după 5 ani, rata de deces fiind mai mare decât în alte tipuri de insuficienţă cardiacă.

BIBLIOGRAFIE

1. WHO. Chronic Cor Pulmonale: Report of an Expert Commitee. Circulation 1963; 27: 594-615.
2. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez F. Pulmonary diseases and the heart. Circulation 2007; 116 (25): 2992-3005.
3. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2015; 385(9971): 899-909.
4. http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detaii/ehronic-obstructive-puImonary-disease-(copd)
5. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2018; 137(20): e578-e622.
6. Lehrman S, Romano P, Frishman W, Rashid A, Dobkin J, Reichel J. Primary pulmonary hypertension and cor pulmonale. Cardio) Rev 2002; 10(5): 265-78.
7. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart în adults: a report from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 685-713.
8. Zdrenghea D, Pop D, Roşu R, Guşetu G. Compendiu de electrocardiografie clinică (ediţie revizuită). Cluj-Napoca: Editura Clusium; 2015.
9. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(5): 557-582.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200.
11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37(1): 67-119.

CAPITOLUL

37

Insuficienţa cardiacă acută

Definiţie 761
Epidemiologie 761
Clasificae 762
Diagnosticul şi evaluarea ICA 763
Tratamentul ICA 768
Evaluare şi triaj 768
Principii de tratament 769
Evoluţie şi Monitorizare 771
Terapii specifice în ICA 772
Şoc cardiogen 776
Suportul circulator mecanic pe termen lung. 779
Principii de management în perioada de tranziţie înaintea externării 780
Bibliografie 781

DEFINIŢIE

Insuficienţa cardiacă acută (ICA) reprezintă o urgenţă medicală şi este definită prin *debutul sau agravarea rapidă/progresivă* a semnelor şi simptomelor de insuficienţă cardiacă, ce necesită spitalizare de urgenţă în vederea iniţierii rapide a terapiilor de stabilizare clinică şi hemodinamică 1.

ICA este produsă de deteriorarea acută a substratului cardiovascular (disfuncţie cardiacă primară) şi deseori precipitată de factori extrinseci/precipitanţi. Severitatea clinică şi traiectoria în cursul internării este determinată de relaţia complexă dintre precipitanţi, substratul cardiovascular şi comorbidităţile non-cardiace[2], 3.

Identificarea şi evaluarea severităţii semnelor şi simptomelor de IC este parte integrantă a diagnosticului de ICA (Tabelul 1).

EPIDEMIOLOGIE

ICA constituie cea mai frecventă cauză de spitalizare la pacienţii >65 de ani, în Europa şi SUA4. Nevoia de spitalizare apare ca urmare a agravării semnelor şi simptomelor de IC, ce rezultă prin interacţiunea dintre substratul cardiovascular deteriorat, factorii precipitanţi şi comorbidităţile non-cardiace.

Mortalitatea intraspitalicească la pacienţii cu ICA raportată în majoritatea registrelor Europene este de 4 - 8%5-7, ajungând până la 20% la pacienţii cu funcţie renală alterată (eGFR <50 ml/min/1,73 m^2) şi/sau tensiunea arterială sistolică (TAS) <90 mmHg, vârstă avansată >75 de ani8 sau la cei care au nevoie de tratamente în unităţi de terapie intensivă (UTI)9. Aceştia constituie factorii de risc independenţi de deces identificaţi în majoritatea studiilor[8].

Mortalitatea la 60-90 zile post-externare variază între 8 şi 15%10, iar la 1 an de la externare atinge 27-30%. În decursul unui an

de la externar,e, 25-30% din pacienţi se rem-ternează datorită agravării IC[7].

CLASIFICARE

Pentru aproximativ 30% din pacienţi, semnele şi simptomele apar acut (ICA de novo), iar actuala internare reprezintă *prima manifestare a IC*[1]. Pacienţii cu istoric de IC (diagnostic antecedent internării, spitalizări datorate IC) se pot prezenta cu agravarea progresivă a simptomatologiei şi reprezintă cea mai frecventă formă clinică de ICA (70%) - IC cronică decompensată acut.

Clasificarea în „*Sindroame de insuficienţă cardiacă acută*"[1,11] este utilă pentru facilitarea triajului şi a managementului iniţial (Figura 1). Deşi pot exista suprapuneri, această clasificare obţinută la momentul internării are valoare prognostică.

O altă clasificare utilizată frecvent în practica clinică este cea bazată pe nivelul *tensiunii arteriale sistolice* (TAS) la primul contact medical în camera de gardă[11]. Această clasificare este relevantă clinic pentru că TAS este unul din cei mai importanţi factori de prognostic pentru mortalitatea în cursul spitalizării şi, în plus, TAS poate ghida administrarea iniţială a terapiilor vasoactive injectabile. Pacienţii se împart în TAS <90 mmHg (5-7% din pacienţii cu ICA), TAS = 90-140 mmHg (65-75% din pacienţi) şi TAS >140 mmHg(25-30%)[11].

Cea mai recentă clasificare recomandată de Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie din 2016[1], se bazează pe identificarea la patul bolnavului a *semnelor/simptomelor de congestie şi hipoperfuzie tisulară* (Figura I). Rezultatul acestei clasificări este obţinerea a 4 profiluri clinice, mutual exclusive, prezentate în ordinea severităţii: „uscat şi cald" (fără congestie şi fără hipoperfuzie), „umed şi cald" (cu congestie şi perfuzie tisulară adecvată), „uscat şi rece" (fără congestive, dar cu hipoperfuzie tisulară) şi „umed şi rece" (cu congestie şi hipoperfuzie). Această clasificare poate fi uti-

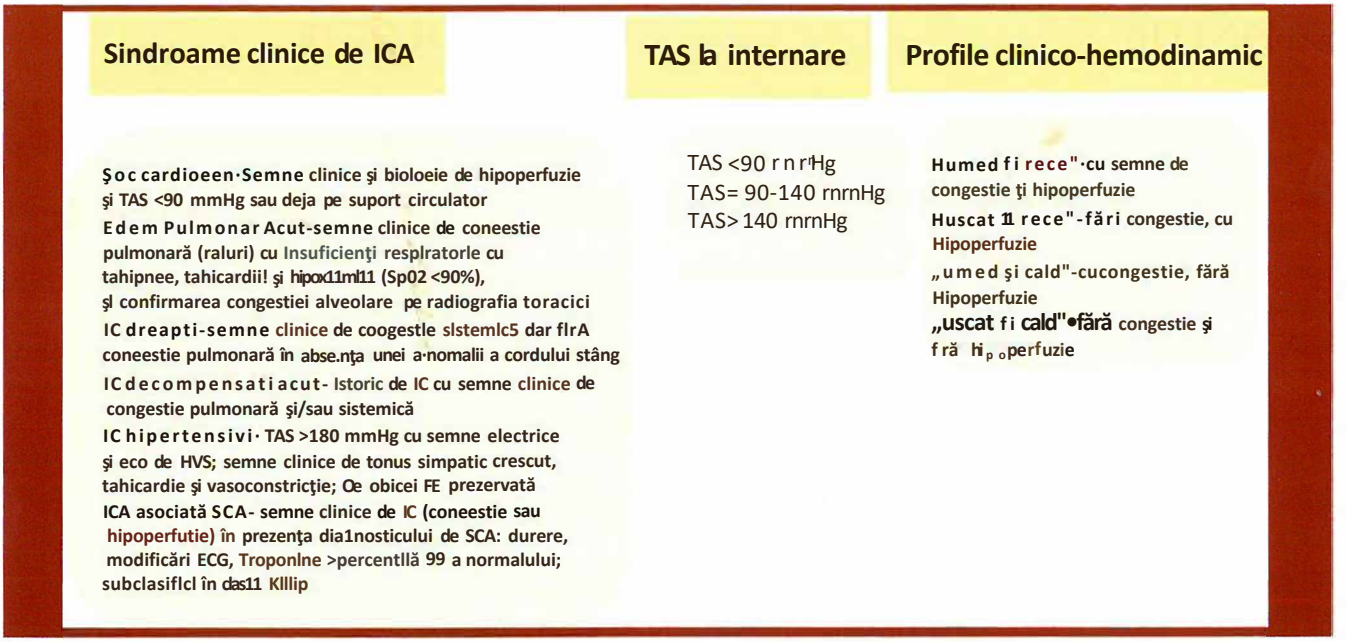


Figura 1. - Clasificarea insuficienţei cardiace acute. Toate aceste clasificări oferă informaţii importante pentru triaj, ghidarea terapiilor şi prognostic.
Abrevieri: */CA,* insuficienţă cardiacă acută; *ICDA, IC* decompensată acută; *EPA,* edem pulmonar acut; SC, şoc cardiogen; *ICDr,* insuficienţă cardiacă dreaptă; *IC-HTN,* insuficienţă cardiacă hipertensivă.

Iizată în camera de gardă, în momentul internării şi la externare şi se corelează cu prognosticul în toate aceste etape [12]. Recomandarea SEC este ca iniţierea terapiilor injectabile să se facă în funcţie de fenotipurile rezultate din această clasificare 1.

DIAGNOSTICUL ŞI EVALUAREA ICA

ICA este o condiţie asociată cu deteriorarea rapidă a semnelor vitale şi a constantelor biologice. Pacienţii trebuie evaluaţi continuu, indiferent de mediul medical în care se află (camera de gardă, UTI, salon). De asemenea, tratamentul trebuie ajustat permanent în funcţie de evoluţia simptomelor şi de starea parametrilor vitali. În consecinţă, evaluarea şi tratamentul pacienţilor cu ICA se fac concomitent1, [13]. Etapele evaluării pacientului cu ICA sunt determinate de traiectoria acestuia în cursul spitalizării (Figura 2)

Evaluarea clinică iniţială reprezintă primul contact cu pacientul cu ICA3. Obiectivele medicale ale acestei etape sunt: confirmarea diagnosticului de ICA şi excluderea cauzelor alternative, identificarea factorilor precipitanţi şi corectarea lor atunci când este posibil, precizarea severităţii pe baza parametrilor vitali

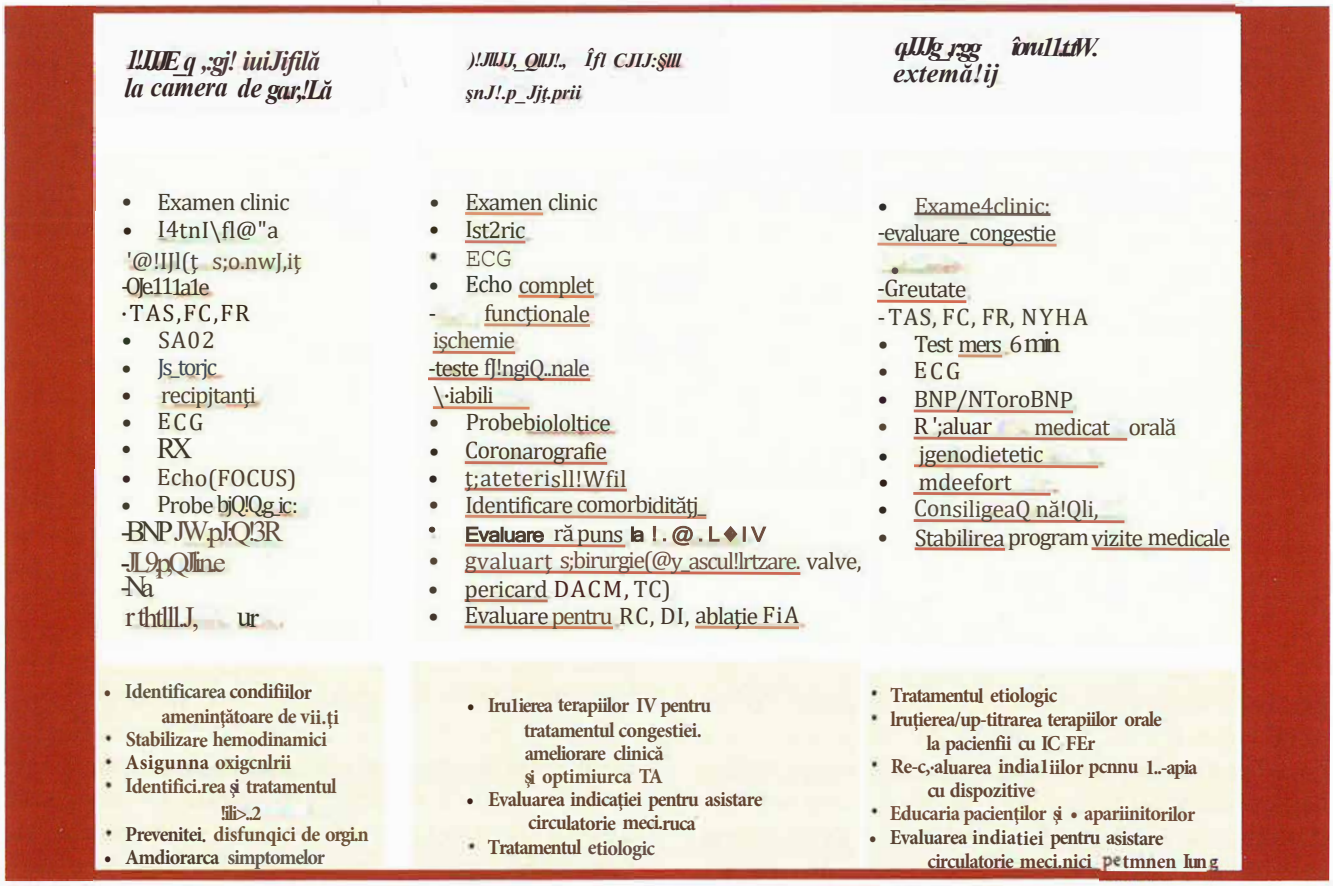


Figura 2. - Etapele evaluării din cursul spitalizării pentru insuficienţa cardiacă. Modificat după: Chioncel O şi Gheorghiade M (3).

(TAS, Sp02, FR) şi a profilurilor clinice de congestie şi hipoperfuzie[1] (Tabelul 2).

Evaluarea clinică iniţială trebuie să cuprindă (Figura 2):

- Istoricul cardiovascular (anamneza trebuie să stabilească dacă există istoric de insuficienţă cardiacă, care este anomalia structurală, tratamentul anterior, factorii precipitanţi, comorbidităţi non-cardiace);
- Examen clinic (TA, AV, frecvenţa respiratorie, SpO2, estimarea diurezei în ultimele 24 ore);
- Identificarea simptomelor şi a semnelor clinice de congestie pulmonară/sistemică şi a celor de hipoperfuzie tisulară (Tabelul 1 şi 2);
- Excluderea cauzelor alternative de dispnee acută;
- Identificarea factorilor precipitanţi;
- Investigaţii adiţionale.

TABELUL 1. **Semne şi simptome de insuficienţă cardiacă**

Simptome	Semne
o dispnee de repaus sau la efort o fatigabilitate o ortopnee o tuse o oboseală o palpitaţii	o tahicardie o tahipnee o raluri pulmonare o revărsat pleural o zgomot trei/patru o sufluri cardiace o presiune venoasă jugulară crescută o reflux hepatojugular o hepatomegalie o edeme periferice

Este foarte importantă recunoaşterea semnelor clinice de congestie şi hipoperfuzie.

Prezentarea clinică a pacienţilor cu IC congestivă este caracterizată fie de dispnee, ortopnee (manifestări ale congestiei pulmonare), fie de edeme periferice cu hepatomegalie şi reflux hepato-jugular (congestie sistemică), fie, cel mai probabil, o combinaţie între cele două. Deşi cele două entităţi par a fi similare, deosebirile la nivel fiziopatologic sunt importante şi se reflectă în indicaţii terapeutice diferite3.

În edemul pulmonar acut (EPA), formă severă a congestiei pulmonare, are loc o extravazare a lichidului de la nivelul capilarelor pulmonare în spaţiul interstiţial şi apoi în spaţiul alveolar. In mod normal, acest proces este prevenit de presiunea osmolară intravasculară, de impermeabilitatea relativă a membranei alveolo-capilare şi de sistemul limfatic care are rolul de a drena fluidul din spaţiul interstiţial înainte ca acesta să ajungă în spaţiul alveolar. Însă, în cazul creşterii presiunii hidrostatice intravasculare peste un anumit nivel limită, aceste mecanisme devin insuficiente. Această creştere se datorează creşterii presiunii de umplere la nivelul ventriculului stâng şi, de multe ori, poate avea un caracter acut (ischemie miocardică, tulburări de ritm, hipertensiune arterială). Volemia nu este neapărat crescută în congestia pulmonară, iar volumul circulant efectiv poate fi chiar scăzut datorită extravazării. În cadrul congestiei sistemice are loc, de asemenea, o extravazare de la nivel vascular la nivel interstiţial, însă mecanismul principal este o creştere a nivelului total de lichid din corp, cu creşterea volumului circulant total şi efectiv. Această creştere apare în IC avansată când o serie de mecanisme neurohormonale de reglaj încep să funcţioneze contraproductiv.

Această diferenţă fiziopatologică între cele două tipuri de congestie se traduce într-o abordare terapeutică diferită. Astfel, în congestia pulmonară, scopul terapeutic principal este scăderea presiunii hidrostatice capilare prin scăderea presiunii de umplere a VS şi facilitarea drenajului limfatic prin scăderea presiunii venoase centrale. În consecinţă, vasodilatatoarele au prima indicaţie. Pe de altă parte, în congestia sistemică ţinta este reducerea volumului de lichid, diureticele fiind cele mai eficiente în acest sens.

Din punctul de vedere al semnificaţiei clinice şi al relaţiei cu spitalizarea, se poate vorbi despre 2 tipuri de congestie[14]: congestie *clinică* (constelaţie de semne şi simptome de congestie sistemică/pulmonară) şi congestie *subclinică,* hemodinamică (absenţa semnelor şi simptomelor, dar presiuni de umplere crescute sau nivele ridicate ale peptidelor natriuretice), ce precede congestia clinică cu câteva zile sau este reziduală după managementul acut al IC.

TABELUL 2 **Definiţia termenilor utilizaţi pentru insuficienţa cardiacă acută**

Termen	Definiţie
Simptome/semne de congestie (inima stângă)	Ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, raluri pulmonare (bilateral), edeme periferice (bilateral)
Simptome/semne de congestie (inima dreaptă)	Distensie jugulară, edeme periferice (bilateral), hepatomegalie congestivă, reflux hepatojugular, ascită, simptome de congestie intestinală.
Simptome/semne de hipoperfuzie	Clinic: extremităţi reci, transpirate, oligurie, stare confuzională, ameţeli, presiune a pulsului redusă. Teste de laborator: acidoză metabolică, nivel crescut al lactatului seric, nivei crescut al creatininei serice. Hipoperfuzia nu este sinonimă cu hipotensiunea, însă hipoperfuzia este adesea însoţită de hipotensiune.
Hipotensiune	TA sistolică <90 mmHg
Bradicardie	FC <40 bpm
Tahicardie	FC >120 bpm
Efort respirator anormal	Frecvenţa respiratorie >25 respiraţii/minut, cu utilizarea muşchilor respiratori accesori, sau frecvenţa respiratorie <8 respiraţii/minut în ciuda dispneei.
Saturaţie 02 scăzută	Saturaţia 02 (Sa02) <90% prin pulsoximetrie Sa02 normală nu exclude nici hipoxemia (Pa02 scăzută), nici hipoxia tisulară.
Hipoxemie	Presiunea parţială a 02 (Pa02) în sângele arterial <80 mmHg (<10,67 kPa) (analiza gazelor sangvine).
Insuficienţă respiratorie hipoxemică (tip I)	Pa02 <60 mmHg (<8 kPa)
Hipercapnie	Presiunea parţială a C02 (PaC02) în sângele arterial >45 mmHg (>6 kPa) (analiza gazelor sangvine).
Hipoxemie	Presiunea parţială a 02 (Pa02) în sângele arterial <80 mmHg (<10,67 kPa) (analiza gazelor sangvine).
Insuficienţă respiratorie hipercapnică (tip II)	PaC02 >50 mmHg (>6,65 **kPa).**
Acidoză	pH <7,35
Nivel crescut al lactatului seric	>2 mmol/L
Oligurie	Diureză <0,5 mL/kg/h

Abrevieri: *bpm* = bătăi pe minut; *FC* = frecvenţă cardiacă; *PaC02* = presiunea parţială a dioxidului de carbon în sângele arterial; $Pa0_2$ = presiunea parţială a oxigenului în sângele arterial; $Sa0_2$ = saturaţia în oxigen; *TA* = tensiune arterială.

Atunci când congestia nu este evaluată şi tratată corespunzător în timpul spitalizării, externarea pacienţilor cu presiuni de umplere crescute va avea drept consecinţă creşterea ratei de spitalizare şi a mortalităţii (scăderea presiunilor de umplere <16 mmHg la externare fiind asociată cu supravieţuire crescută la I an[3]). Presiunile de umplere crescute (şi nu debitul cardiac) au fost identificate ca factor de prognostic[3], [14]. În plus, fiecare spitalizare pentru un episod de IC va avea un efect aditiv asupra prognosticului şi scăderii supravieţuirii.

Identificarea semnelor clinice (tegumente reci, cianoza, alterarea statusului mental, oligurie) şi biologice (creşterea lactatului seric, creatinina crescută, transaminaze crescute, Se VO2 scăzut) de hipoperfuzie tisulară este esenţială încă de la primul contact cu pacientul [1]. Hipo-

perfuzia tisulară ce nu se corectează după administrarea de fluide reprezintă incapacitatea cordului de a distribui fluxul sanguin spre periferia vasculară ca urmare a debitului cardiac scăzut şi este asociată unui prognostic extrem de sever. Hipoperfuzia tisulară poate apărea în absenţa hipotensiunii arteriale (TAS poate fi prezervată ca urmare a vasoconstricţiei sistemice) sau asociată hipotensiunii arteriale, indicând debutul şocului cardiogen [13].

Evaluarea istoricului cardiovascular şi a semnelor şi simptomelor clinice trebuie să orienteze diagnosticul de TCA. De asemenea, tre-

tidelor natriuretice (BNP, NT-proBNP sau MR-proANP) este recomandată la toţi pacienţii cu dispnee acută şi suspiciune de ICA pentru a diferenţia între cauzele cardiace şi non-cardiace de dispnee [l•

Factorii precipitanţi trebuie identificaţi (în 30 min) şi corectaţi rapid [13]. O parte din precipitanţi reprezintă condiţii ameninţătoare de viaţă, dar care au potenţial de reversibilitate în condiţiile tratamentului etiologic individualizat. Administrarea substanţelor vasoactive, fără cunoaşterea în prealabil a acestor factori este periculoasă (Figura 3).

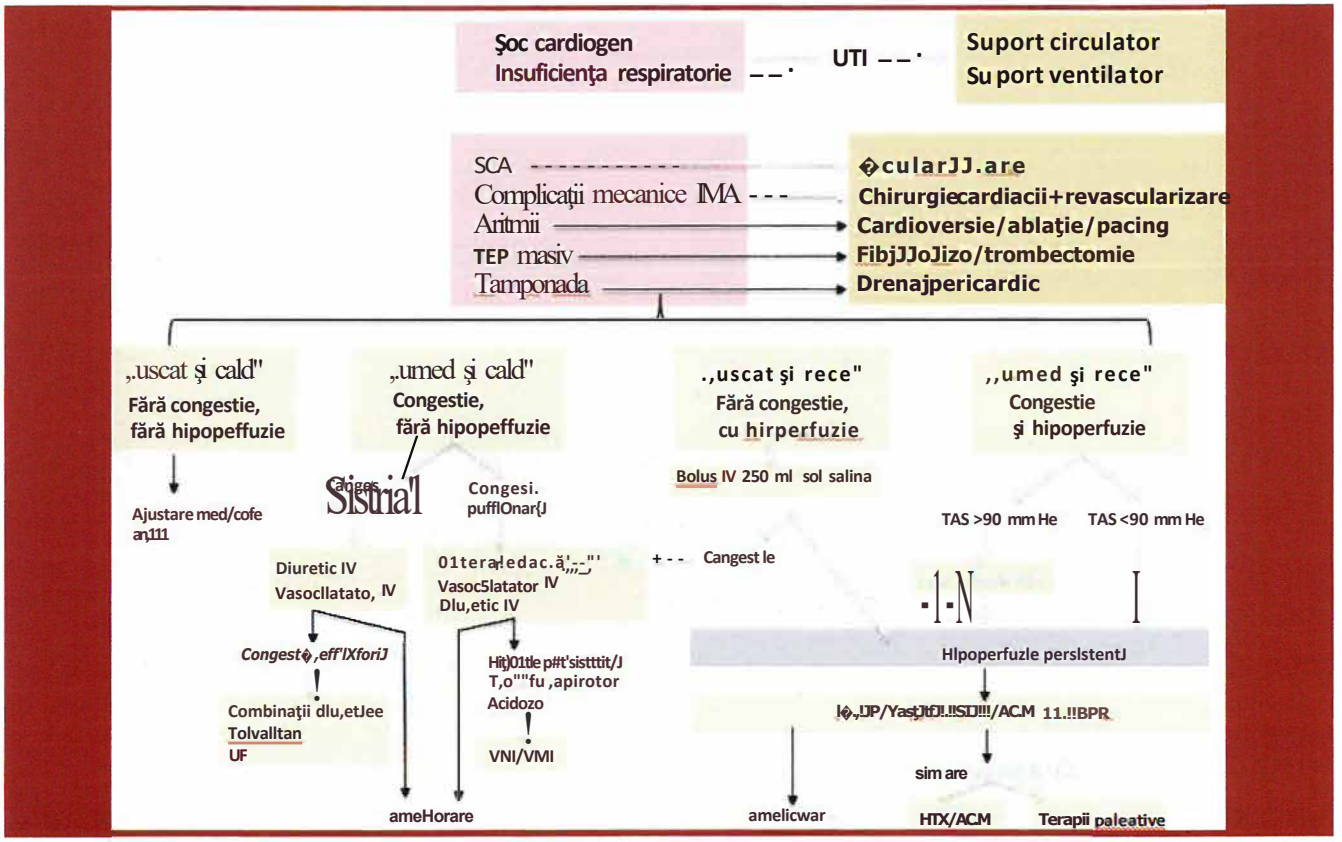


Figura 3. - Algoritm de management la pacientul cu insuficienţă cardiacă acută.
Abrevieri: SCA, sindrom coronarian acut; *SpO_2,* saturaţie oxigen; *TAS,* tensiune arterială sistolică; *TEP,* tromboembolism pulmonar; *UF,* ultrafiltrare; *UTI,* unitate terapie intensivă; *VMI,* ventilaţie mecanică invazivă (intubaţie); *VNI,* ventilaţie non-invazivă.

buie excluse cauzele alternative (infecţii pulmonare, astm bronşic, anemie severă, insuficienţă renală acută). Măsurarea nivelului pep-

Datorită faptului că sensibilitatea şi specificitatea semnelor clinice pentru diagnosticul de ICA este relativ modestă, la internare, la

toţi pacienţii cu ICA sunt recomandate ECG 12 derivaţii, radiografia cord-pulmon, probe biologice (incluzând peptidele natriuretice) şi ecocardiografia (Tabelul 3).

TABELUL 3. **Recomandări cu privire la aplicarea testelor diagnostice**

Recomandări	Clasaa	Nivel11
La prezentare se recomandă măsurarea nivelului *peptidelor natriuretice* (BNP, NT-proBNP sau MR-proANP) la toţi pacienţii cu dispnee acută şi suspiciune de ICA pentru a diferenţia ICA de cauze non-cardiace de dispnee acută.	**I**	A
La internare sunt recomandate următoarele teste diagnostice la toţi pacienţii cu ICA suspectată: a. *ECG* cu 12 derivaţii; b. *Radiografie toracică* pentru aprecierea semnelor de congestie pulmonară şi pentru a detecta alte patologii cardiace sau non-cardiace care pot cauza sau pot contribui la simptomele pacientului; c. Următoarele evaluări ale *probelor sanguine:* troponine cardiace, uree, creatinină, electroliţi (sodiu, pota-siu), glucoză, hemoleucogramă, teste funcţionale hepatice şi TSH.	 I **I** **I**	 **C** **C** **C**
Ecocardiografla este recomandată imediat la pacienţii instabili hemodinamic cu ICA şi în primele 48 de ore atunci când structura şi funcţia cardiacă nu sunt cunoscute sau ar putea fi modificate faţă de ultimele evaluări.	**I**	C

BNP = peptidul natriuretic de tip B; *ECG* = electrocardiogramă; *ICA* = insuficienţă cardiacă acută; *MR-proANP* = lanţul mijlociu al pro-peptidului natriuretic de tip A; *NT-proBNP* = lanţul N-terminal al pro-peptidul natriuretic de tip B.
a Clasa de recomandare
b Nivel de dovezi

În consecinţă, diagnosticul de ICA trebuie stabilit clinic şi apoi confirmat de investigaţii adiţionale. Rolul acestor investigaţii este de a confirma etiologia ICA, de a preciza gradul deteriorării structurale cardiace, de a contribui la stratificarea riscului şÍ de a ghida terapiile (Tabelul 4).

TABELUL 4. **Examinări paraclinice care orientează diagnosticul şi identificarea factorilor precipitanţi în ICA**

Electrocardiograma (ECG)	- Caută tulburări ritm (FiA/bradi-/tahiaritmii). - Semne de suprasolicitare acută a VD/VS. - Modificări de tip ischemie-necroză (STEMI sau non-**STEMI).** - Microvoltaj (tamponadă, cardiomiopatii infiltrative)
Radiografia toracică	- Stabilirea gradului de congestie pulmonară; - Evaluarea indexului cardio-toracic - Evaluarea pericardului; - Evaluarea revărsatului pleural - Alte patologii pulmonare sau cardiace asociate - Poziţia sondelor sau a canulelor
Ecocardiografia	Instrument esenţial pentru evaluarea modificărilor funcţionale şi structurale care determină sau sunt asociate cu TCA. - Ecografia FOCUS-ecografia ţintită pulmonar (comete, lichid pleural, pneumotorax) şi cardiac (dimensiuni cavităţi, complicaţii mecanice, tamponadă, vena cavă inferioară) - Ecocardiografia completă cu studiu Doppler - evaluarea şi monitorizarea funcţiei regionale şi globale a VS şi VD, a structurii şi funcţionalităţii valvelor, boli pericardice, complicaţii IMA. Estimarea DC, PAPs.
Analiza gazelor sanguine arteriale	Stabilirea oxigenării (p02), funcţia respiratorie (p02, pC02), echilibrul acido-bazic (pH) şi a deficitului metabolic(lactat)

TABELUL 4. (continuare)

Teste sanguine şi biomarkeri	Pot orienta diagnosticul ICA, etiologia şi factorii precipitanţi - Hemograma completă, număr trombocite. - Sodiu, potasiu, uree, creatinină, glucoză, albumină, enzime hepatice, INR, funcţia tiroidiană, acid uric, PCR. - Troponine cardiace, CK, CK-MB (în caz de SCA se repetă). - Peptidele natriuretice (PN). *- Peptidele natriuretice au o valoare predictivă negativă foarte mare (96-98%) şi valorile normale pot exclude JCA la camera de gardă. Valorile prag la pacienţii cu suspiciunea de ICA sunt: BNP <100 pglml, NT-proBNP <300 pg/ml, MR-proANP <120 pg/ml)* *- Peptidele natriuretice pot fi crescute şi în alte condiţii: vârsta înaintată, fibrilaţie atrială, ischemie miocardică, insuficienţa renală, sepsis)* *- Pentru a fi relevante clinic, variaJiile peptidelor natriuretice trebuie să depăşească variabilitatea biologică intrinsecă 72 a acestora (25% pentru NT-proBNP şi 40% pentru BNP).* *- Creşterea concentraţiei plasmatice a peptidelor natriuretice poate fi utilizată pentru detecJia unei decompensări acute a IC chiar dacă lipsesc semnele clinice şi datele imagistice ce sugerează congestia[1]. În consecinJă, creşterea nivelului BNP şi NT-proBNP poate identifica precoce modificările incipiente ale stresului parietal cardiac care anticipează o decompensare.*

TRATAMENTUL ICA

EVALUARE ŞI TRIAJ

Tratamentul se instituie concomitent cu evaluarea şi decurg în paralel[1], [13]. În faza iniţială, ţintele primare ale tratamentului sunt identificarea şi tratamentul condiţiilor cu risc vital, stabilizarea rapidă, controlul dispneei şi a celorlalte simptome de congestie pulmonară şi sistemică[1, 13] (Figura 2). Evaluarea clinică iniţială şi monitorizarea continuă non-invazivă a funcţiilor vitale, (incluzând TAS, FC, FR, diureza, puls-oximetria şi ECG) instituită în primele 5 min de la prezentare sunt esenţiale pentru stabilirea severităţii hipoxemiei şi a perfuziei tisulare.

O etapă importantă a managementului pacientului cu ICA este reprezentată de triaj. Încă de la prezentare se va evalua dacă pacientul necesită internare în unitatea de terapie avansată (necesită monitorizare continuă clinică şi hemodinamică, suport cardiac sau respirator), sau poate fi spitalizat în cadrul secţiei de cardiologie.

Deşi incomplet definite şi variabile în funcţie de centrul de tratament, următoarele categorii de pacienţi cu IC acută necesită spitalizare[1]:

- IC care prezintă criterii de risc crescut de mortalitate intraspitalicească (hipotensiune, agravarea insuficienţei renale, semne de hipoperfuzie, troponina pozitivă, hiponatremie, comorbidităţi severe care interferă cu tratamentul IC);
- dispnee de repaus cu tahicardie şi hipoxemie;
- aritmii cu impact hemodinamic (inclusiv fibrilaţie atrială cu alură ventriculară înaltă);
- în context de SCA;
- agravarea congestiei, cu tulburări electrolitice majore;
- comorbidităţi cu risc: pneumonţa, embolia pulmonară, accident vascular cerebral sau ischemic tranzitor, cetoacidoza, sindrom anemic nou diagnosticat, ciroza hepatică;
- descărcări frecvente ale defibrilatorului implantabil;
- pacienţi fără diagnostic anterior de IC, dar cu semne şi simptome de congestie sistemică/pulmonară;
- insuficienţă cardiacă dreaptă[2].

Dintre acestea, următoarele categorii de pacienţi cu IC acută severă ar trebui luate în considerare pentru admisia în unitatea de terapie avansată cardiologică [1]:

- clasele III şi IV NYHA cu risc crescut intraspitalicesc (retenţie azotată, hipotensiune);
- suspiciune de SCA sau SCA diagnosticat;
- aritmii cu degradare hemodinamică;
- necesar de suport circulator farmacologic.

Pacienţii cu IC acută severă cu necesar de asistare şi monitorizare complexă ca şi cei în iminenţă de oprire cardiacă sau stop respirator se vor interna direct în unitatea de terapie intensivă (UTI) I, 9.

- necesar de suport ventilator mecanic sau deja intubat;
- SaO_2 <90% pe oxigen >41/min;
- travaliu respirator crescut cu utilizare a muşchilor respiratori accesorii şi FR >25/min;
- semne şi simptome de hipoperfuzie tisulară;
- şoc cardiogen sau necesar de suport circulator farmacologic şi mecanic;
- insuficienţă multiplă de organe.

PRINCIPII DE TRATAMENT

Corectarea hipoxemiei şi a hipoperfuziei, scăderea congestiei şi ameliorarea simptomatică sunt obiectivele principale ale terapiei în etapa iniţială [1]:

- oxigenoterapie pe mască la pacienţii hipoxemiei (cu SaO_2 <90% sau PaO_2 <60 mmHg) (Tabelul 5);
- ventilaţie non-invazivă (CPAP/BiPAP) pentru pacienţii în edem pulmonar, cu insuficienţă respiratorie severă (polipnee >25 respiraţii/ruin) şi în absenţa contraindicaţiilor (Tabelul 5);
- diuretice iv - de primă intenţie, mai ales dacă există hipervolemie sau congestie sistemică având ca obiectiv realizarea unei diureze adecvate: după 6 ore (> 100 ml/h în primele 1-2ore sau >5 ml/kg/min); nu sunt necesare doze mari la cei mai mulţi dintre aceşti pacienţi [2, 5] (Tabelul 6);

TABELUL 5. **Recomandări pentru managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută: oxigenoterapia şi suportul ventilator**

Recomandări	Clasă[3]	Nivetb
Se recomandă monitorizarea transcutanată a saturaţiei de oxigen arterial (SpO2).	I	C
Măsurarea pH-ului sanguin şi presiunea dioxidului de carbon (incluzând posibilitatea măsurării lactatului) ar trebui luată în considerare, în special la pacienţii cu edem pulmonar acut sau istoric de BPOC, utilizând sânge venos. La pacienţii cu şoc cardiogen, este de preferat sângele arterial.	IIa	C
Oxigenoterapia este recomandată pacienţilor cu ICA şi SpO2 <90% sau PaO2<60 mmHg (8.0 kPa) pentru a corecta hipoxemia.	I	C
Ventilaţia non-invazivă cu presiune pozitivă (CPAP, BiPAP) ar trebui luată în considerare la pacienţii cu detresă respiratorie (rată respiratorie >25 respiraţii/min, SpOz <90%) şi iniţiată cât mai rapid posibil pentru a ameliora detresa respiratorie şi pentru a reduce rata intubării mecanice endotraheale. Ventilaţia non-invazivă (VNI) cu presiune pozitivă poate reduce presiunea arterială şi trebuie folosită cu precauţie la pacienţii hipotensivi. Tensiunea arterială ar trebui monitorizată regulat atunci când acest tip de tratament este utilizat.	IIa	B
Intubarea este recomandată dacă insuficienţa respiratorie ce duce la hipoxemie (PaO2 <60 mmHg), hipercapnie (PaCO2 >50 mmHg (6.65 kPa)) şi acidoză (pH <7.35) nu poate fi tratată non-inaziv.	I	C

Abrevieri: */CA* = insuficienţă cardiacă acută; *BiPAP* = ventilaţie bifazică cu presiune pozitivă; *BPOC* = boală pulmonară cronică obstructivă; *CPAP* = ventilaţie cu presiune pozitivă continuă; $PaCO_2$ = presiune parţială a dioxidului de carbon în sângele arterial; SpO_2 = saturaţie transcutanată a oxigenului; VNJ-ventilaţie non-invazivă.

TABELUL 6 **Recomandări de management al pacienţilor cu ICA: farmacoterapia IV**

Recomandări	Clasa[3]	Nivelb
Diuretice		
Administrarea i.v. a diureticelor de ansă este recomandată tuturor pacienţilor cu ICA internaţi cu semne/simptome de congestie, pentru a putea ameliora aceste simptome. Se recomandă monitorizarea cu regularitate a simptomelor, a diurezei, a funcţiei renale şi a electroliţilor în timpul utilizării diureticelor i.v.	I	C
La pacienţii cu !CA nou-diagnosticată sau la cei cu IC cronică, decompensată, ce nu sunt trataţi cu diuretice orale, doza iniţială recomandată va fi de 20-40 mg Furosemid i.v. (sau echivalent); pentru cei cu terapie diuretică cronică, doza iniţială iv trebuie să echivaleze cel puţin doza orală.	I	B
Se recomandă administrarea diureticelor fie ca bolus intermitent sau ca infuzie continuă, iar doza şi durata trebuie ajustate în funcţie de simptomatologia pacientului şi starea sa clinică.	I	B
Combinarea diureticelor de ansă cu un diuretic tiazidic sau cu spironolactona poate fi luată în considerare la pacienţii cu edeme rezistente la tratament sau cu răspuns simptomatic insuficient.	IIb	C
Vasodilatatoare		
Trebuie luate în considerare vasodilatatoarele iv pentru ameliorarea simptomatologiei în ICA cu TAS >90 mmHg (şi fără hipotensiune simptomatică). Simptomele şi tensiunea arterială trebuie monitorizate frecvent în timpul administrării vasodilatatoarelor iv.	IIa	B
La pacienţii cu ICA şi răspuns hipertensiv trebuie luate în considerare vasodilatatoarele iv ca terapie iniţială pentru a îmbunătăţi simptomatologia şi pentru a reduce congestia.	IIa	B
Agenţi inotropi - dobutamină, dopamină, levosimendan, inhibitori ai fosfodieterazei IIi (PDE III)		
Infuzia iv pe termen scurt de agenţi inotropi poate fi luată în considerare la pacienţii hipotensivi (TAS <90 mmHg) şi/sau semne/simptome de hipoperfuzie în ciuda volemiei adecvate, pentru a putea creşte debitul cardiac, TA, pentru a îmbunătăţi perfuzia periferică şi perfuzia organelor vitale.	IIb	C
Administrarea i.v. de levosimendan sau un inhibitor PDE III poate fi luată în considerare pentru a contracara efectul beta-blocantelor dacă se consideră că beta-blocada contribuie la hipotensiune şi implicit a hipoperfuziei.	IIb	C
Agenţii inotropi nu sunt recomandaţi decât dacă pacienţii sunt simptomatic hipotensivi sau hipoperfuzaţi, datorită incertitudinii siguranţei acestora.	fli	A
Vasopresoare		
Se pot lua în considerare vasopresoarele (de preferat, norepinefrina) la pacienţii cu şoc cardiogen, în ciuda unui tratament cu un alt inotrop, pentru a creşte tensiunea arterială şi perfuzia organelor vitale.	Ub	B
Se recomandă monitorizarea ECG şi a tensiunii arteriale în timpul utilizării agenţilor inotropi şi a vasopresoarelor, deoarece pot cauza aritmii, ischemie miocardică sau hipotensiune în cazul levosimendanului şi a inhibitorilor PDE III. În astfel de cazuri trebuie luată în considerare măsurarea intra-arterială a TA.	I IIb	C C
Profilaxia trombembolismului		
Profilaxia trombembolismului (de exemplu, cu heparină cu greutate moleculară mică) este recomandată la pacienţii ce nu sunt deja anticoagulaţi şi fără contraindicaţii de anticoagulare, pentru a reduce riscul trombozei venoase profunde şi a embolismului pulmonar.	I	B
Alte medicamente		
Pentru controlul acut al frecvenţei ventriculare la pacienţii cu fibrilaţie atrială se recomandă: Digoxinul şi/sau beta-blocante ca terapie de primă linie. Amiodarona.	 IIa IIb	 C B

Utilizarea medicamentelor opioide poate fi luată în considerare, cu precauţie, în ameliorarea dispneei şi anxietăţii la pacienţii cu dispnee severă, cu riscul apariţiei de greaţă şi hipopnee.	IIb	B

Abrevieri: *!CA* = insuficienţă cardiacă acută, *IC* = insuficienţă cardiacă, *ECG* = electrocardiogramă, i.v. = intravenos, *TAS* = tensiune arterială sistolică.
a Clasă de recomandare.
b Nivel de evidenţă.

- vasodilatatoare administrate iv dacă TAS >90 mmHg şi nu este suficientă administrarea de diuretice (o scădere a TAS cu 30-40 mmHg sub nitrat în monoterapie, în interval de 10 minute, în general conduce la ameliorarea simptomatologiei) (Tabelul 6);

- vasoconstrictoare/inotrop pozitive la pacienţii cu SC sau cei cu JCA şi hipoperfuzie tisulară neresponsivi la administrarea de fluide (Tabelul 6).

EVOLUŢIE ŞI MONITORIZARE

Pacienţii vor fi monitorizaţi continuu şi evaluaţi repetat[1].

De la început, se va evalua dacă pacientul necesită internare în unitatea de terapie avansată (necesită monitorizare continuă clinică şi hemodinamică, suport cardiac sau respirator), sau poate fi spitalizat în cadrul secţiei de cardiologie.

În cursul internării, tratamentul iv al pacientului cu !CA va fi iniţiat în funcţie de profilurile clinice (congestie/hipoperfuzie) şi apoi condus în funcţie de ameliorarea clinică şi de răspunsul valorilor TAS la tratament (Figura 3). Trecerea pe medicaţie orală va fi făcută când există o ameliorare subiectivă (descrisă de pacient) şi obiectivă (evaluată de doctor) a simptomatologiei în condiţii de euvolemie.

Obiectivele acestei etape sunt[1]:

- asigurarea stabilităţii clinice şi hemodinamice şi tratamentul congestiei;

- identificarea şi corectarea posibilelor ţinte terapeutice (ischemie, rezervă contractilă, valvulopatii, boli pericardice, frecvenţa cardiacă crescută, asincronism, HTA);

- tratamentul comorbidităţilor non-cardiace;

- iniţierea la pacienţii cu IC FEr a medicaţiei recomandate de ghiduri;

- asigurarea tranziţiei în vederea externării.

Pe parcursul spitalizării, pacientul va fi monitorizat:

- non-invaziv: TA, AV, frecvenţa respiratorie, Sa02 (I/C) I;

- greutatea, diureza şi semnele de congestie se monitorizează zilnic (I/C)[1];

- funcţia renală (uree, creatinină) şi electroliţii (Na, K) se măsoară zilnic iniţial (I/C)[1] şi apoi la 2-3 zile; biologic - monitorizarea funcţiei renale, a electroliţilor (cel puţin zilnic), gaze sanguine (cateter venos central), lactat (J/C) I;

- invaziv - la pacienţii aflaţi în terapie intensivă;

- cateter arterial - pacienţi cu IC şi hipotensiune (TAS <90 mmHg) persistentă sub tratament (JJa/C)[1]. Utilizarea vasopresoarelor necesită obligatoriu montarea unei linii arteriale;

- cateter venos central - aprecierea presiunilor de umplere de la nivelul cavităţilor drepte.

Abordul venos central este obligatoriu pentru administrarea de substanţe inotrop pozitive sau vasopresoare, K[1, 11].

- cateter în artera pulmonară - pacienţi refractari la tratament, hipotensivi, sau la cei cu disfuncţie biventriculară (IIb/C)[1, 11].

La pacienţii cu lCA şi hipoperfuzie tisulară care nu răspund la administrarea substanţelor vasopresoare sau inotrop pozitive trebuie evaluat precoce necesarul de suport circulator mecanic, pentru a efectua transferul pacientului într-un centru terţiar care dispune de posibilitatea montării, de preferat în primele 12 ore[1]. Balonul de contrapulsaţie aortică (BCIA)

este prima etapă, iar într-o etapă ulterioară se poate lua în discuţie utilizarea unui alt tip de dispozitiv de asistare ventriculară [1, 15].

Ultrafiltrarea, cu sau fără dializă, este utilă la pacienţii cu rezistenţă la tratamentul diuretic, dacă asociază hiponatremie [1, 11]. În rarele situaţii când este asociat un răspuns inflamator crescut sau în sepsis, dializa cu filtre de citokine extracorporeale poate fi utilă pentru epurarea mediatorilor inflamatori şi permite dezescaladarea dozelor de medicaţie inotropă şi/sau vasopresoare [15].

Profilaxia evenimentelor trombo-embolice este obligatorie în cursul spitalizării şi este continuată la pacienţii cu fibrilaţie atrială şi scor CHADS-VASC 2 >1 sau la pacienţii cu risc trombotic crescut (proteze metalice, istoric TEP, tromboze intracavitare) [1].

În studiul COMMANDER-HF [16], la pacienţii cu ICFEr şi în ritm sinusal, anticoagularea cu rivaroxaban a redus rata AVC ischemice, dar fără a reduce rata hemoragiilor cerebrale sau mortalitatea de toate cauzele. În prezent, ghidurile SEC nu recomandă anticoagularea de rutină la pacienţii cu ICA în ritm sinusal, indiferent de valoarea FE.

TERAPII SPECIFICE ÎN ICA

Oxigenoterapia şi suportul ventilator

Oxigenul trebuie administrat cât mai curând posibil la pacienţii hipoxemiei, pe o canulă nazală sau mască. Nu se recomandă administrarea oxigenului de rutină la pacienţii non-hipoxemici, deoarece acesta creşte mortalitatea pe termen scurt, fiind asociat cu venoconstricţie şi scăderea debitului cardiac. La pacienţii cu boală pulmonară obstructivă, concentraţiile mari de oxigen nu trebuie utilizate pentru a evita agravarea hipercapniei.

Pentru formele mai severe de hipoxie (SaO2 <90%, RR >25 resp/min) şi în prezenţa edemului pulmonar acut cardiogen, se recomandă ventilaţia neinvazivă cu presiune end-expiratorie pozitivă continuă (CPAP) [1]. VNI trebuie iniţiată cât mai precoce şi continuată până la corectarea hipoxemiei.

Ghidurile ESC recomandă utilizarea CPAP cu o presiune pozitivă la sfârşitul expirului (PEEP) iniţială de 5-7.5 cm H2O, iar, dacă este necesar, până la 1O cm H2O; în cazul EPA cardiogen, FiO_2 trebuie să fie ?:0.40 [1, 11].

Deşi trialul 3CPO nu a demonstrat un avantaj în ceea ce priveşte scăderea mortalităţii, ventilaţia non-invazivă reduce nevoia de intubaţie şi ameliorează tulburările echilibrului acido-bazic [17].

VNI poate scădea TAS şi întoarcerea venoasă şi trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii hipotensivi. Pacienţii cu VNI trebuie monitorizaţi continuu clinic (TAS, FC, FR), SaO2 şi gazele sanguine. Se utilizează cu precauţie la pacienţii cu şoc cardiogen, insuficienţă ventriculară dreaptă şi la cei cu boală obstructivă severă a căilor respiratorii. Posibilele efecte adverse şi complicaţii includ anxietatea, mucoasele uscate, pneumotoraxul, aspiraţia, agravarea insuficienţei ventriculare drepte, precum şi a hipercapniei. VNI este contraindicată la pacienţii cu nevoie imediată de intubaţie endotraheală (incapacitatea de a proteja căile respiratorii, hipoxie severă), la cei ce nu pot coopera (stare de conştienţă alterată, anxietate, incapacitate de a tolera masca) şi la pacienţii cu travaliu respirator crescut [1].

Dacă insuficienţa respiratorie nu poate fi controlată (hipoxemie, hipercapnie, acidoză persistente) cu VM non-invazivă sau când se însoţeşte de epuizare fizică, stare de conştienţă alterată, cu scopul protejării căilor aeriene este indicată intubaţia endotraheală şi ventilaţia invazivă. La pacienţii cu insuficienţă respiratorie şi hipoxemie arterială [PaO2 <60 mmHg (8.0 kPa)] sau hipercapnie [PaCO2 >50 mmHg (6.65 kPa)] şi acidoză (pH <7.35), ventilaţia mecanică prin intubaţie traheală este recomandată de urgenţă (Tabelul 5).

Opiaceele (morfina), deşi ameliorează efortul respirator şi au efect venodilatator, reduc presarcina şi stimularea simpatică, efecte mediate prin histamină. Totodată, morfina creşte

riscul de ventilaţie mecanică şi intubaţie, ca urmare a depresiei centrilor respiratori, putând agrava hipoxia la pacienţii deja hipoxici şi crescând riscul de mortalitate[18].

Diureticele

În cazul celor mai mulţi pacienţi cu dispnee şi edem pulmonar acut, la administrarea diureticelor intravenoase se obţine remisia rapidă a simptomelor, ca urmare a venodilataţiei rapide şi ulterior prin creşterea diurezei.

Studiul DOSE-AHF[19], ce a comparat 4 strategii de tratament diuretic: doză mare vs doză mică şi administrarea intermitentă de bolusuri la 12 ore vs perfuzia continuă, a arătat că nu există diferenţe în răspunsul global al pacientului din punct de vedere simptomatic sau în ceea ce priveşte gradul de retenţie azotată. Totodată, administrarea dozelor mari în comparaţie cu dozele mici de diuretice a fost asociată cu o ameliorare mai mare a simptomatologiei, însă cu preţul deteriorării tranzitorii a funcţiei renale[19].

Răspunsul diuretic inadecvat a fost asociat cu formele avansate de IC, cu prezenţa sau agravarea insuficienţei renale, prezenţa DZ, cu boală aterosclerotică şi a prezis mortalitatea la 180 zile şi respitalizarea la 60 zile datorită rc20_

Se recomandă administrarea unei doze intravenoase de 2,5 x doza administrată oral anterior episodului acut şi ulterior, dacă debitul urinar <20 ml/h, se dublează doza până la echivalentul a 500 mg furosemid[1].

Dozele mari de furosemid iv sunt asociate disfuncţiei renale şi hiponatremiei. Hiponatremia apare ca urmare a secreţiei de vasopresină. Nivelul vasopresinei este crescut în ICA şi are o contribuţie majoră la dezvoltarea hiponatremiei. Principalii antagonişti de receptori ai vasopresinei sunt tolvaptanul (un antagonist selectiv oral al receptorilor V2) şi conivaptan (un antagonist al receptorilor V1a şi V2 cu administrare intravenoasă). Studiile au arătat că tolvaptanul şi conivaptanul, atunci când au fost adăugate la terapia standard, au ameliorat congestia (scădere în greutate şi ameliorare dispnee) pe timpul spitalizării, fără a scădea TAS, dar fără a influenţa supravieţuirea[21]. De altfel, tolvaptan şi conivaptan au fost aprobate doar pentru tratamentul hiponatremiei severe hipervolemice şi euvolemice.

Rezistenţa la diuretice, marker al insuficienţei cardiace avansate şi/sau refractare, poate avea mai multe mecanisme:

- insuficienţă renală asociată IC cronice sau în contextul sindromului cardiorenal, care înseamnă că din cauza hipoperfuziei, o cantitate mai mică din diuretic va ajunge la nivelul tubului colector (de exemplu, tiazidele au o fereastră de acţiune mai îngustă);
- dozarea inadecvată - durata de acţiune a furosemidului este de 6-7 ore; ar trebui administrat la intervale relativ egale pentru a evita retenţia de Na compensatorie care apare la administrare în doză unică;
- fenomenul de „adaptare a nefronilor"3; apare ca urmare a utilizării cronice a diureticelor ce duce la creşterea reabsorbţiei de sodiu în segmentele tubulare, distal de locul de acţiune al furosemidului şi poate explica nevoia de doze mari de furosemid iv la pacienţii cu tratament cronic;
- edem al peretelui intestinal (absorbţie deficitară a medicaţiei orale);
- utilizarea concomitentă de substanţe care determină un bilanţ pozitiv al Na (antiinflamatoare nesteroidiene, sare)3.

În această situaţie, posibilităţile terapeutice sunt[3]:

- întreruperea substanţelor care promovează retenţie de Na;
- creşterea dozelor şi a frecvenţei de administrare (la intervale regulate);
- combinaţie de diuretice;
- ultrafiltrarea.

Vasodilatatoare

Vasodilatatoarele IV sunt utile la pacienţii cu congestie pulmonară (redistribuţia fluidelor) şi la cei cu ICA hipertensivă (Tabelul 7). Sunt contraindicate la pacienţii cu TAS <90 mmHg.

TABELUL **7. Vasodilatatoare intravenoase utilizate în tratamentul insuficienţei cardiace acute**

Vasodilatator	Doza	Principalele efecte adverse	Altele
Nitroglicerina	Doza iniţială de 10-20 µg, apoi creştere până la 200 µg	Hipotensiune, cefalee	Toleranţă în cazul utilizării continue
Isosorbid dinitrat	Doza iniţială de 1 µg/h, apoi creştere până la 10 µg/h	Hipotensiune, cefalee	Toleranţă în cazul utilizării continue
Nitroprusiat	Doza iniţială de 0,3 µg/kg/min şi creştere până la 5 µg/kg/min	Hipotensiune, toxicitate la izocianaţi	Fotosensibilitate
Nesiritida	Bolus 2 µg/kg + infuzie 0,01 µg/kg/min	Hipotensiune	

a Indisponibil în ţările europene; disponibil în SUA şi Japonia.

- Nitroglicerina IV este cel mai des utilizată, având efecte venodilatatoare şi, în doze mari, arteriodilatatoare. Dozele de NTG se ajustează în funcţie de ameliorarea simptomatică, valorile TAS şi SaO_2. Atunci când este administrată în pev continuă, poate apărea toleranţa la efectele nitraţilor care necesită creşterea dozelor.

- Nesiritide este o formă recombinată de BNP uman, cu administrare intravenosă. Efectele sale principale includ vasodilataţia venoasă şi arterială, cu creşterea secundară a debitului cardiac, cu efect diuretic şi natriuretic slab. În studiul ASCEND-HF, nesiritide nu a fost superior terapiei standard[22]. Pe baza acestor rezultate, nesiritide nu poate fi recomandat pentru utilizarea de rutină la pacienţi cu ICA.

- Ularitide este o formă sintetică a hormonului urodilatin, care, în studiile de fază II, a fost asociat vasodilataţiei sistemice şi pulmonare şi ameliorării dispneei. Totuşi, în TRUE-AHF, trial randomizat, multicentric, de fază III, ularitide nu a demonstrat beneficiu în ceea ce priveşte supravieţuirea la 180 de zile[23].

- Serelaxina reprezintă forma recombinată a relaxinei 2, aceasta fiind un peptid natural, produs în corpul galben ovarian în timpul sarcinii. Serelaxina are ca şi efect inhibiţia angiotensinei II şi a endotelinei, cu efect suplimentar vasodilatator sistemic, renal şi pe circulaţia pulmonară.

În RELAX-AHF, o infuzie de 48 de ore de serelaxin a avut ca rezultat îmbunătăţirea dispneei, a redus semnificativ evenimentele asociate agravării insuficienţei cardiace, semnele şi simptomele de congestie, durata iniţială de spitalizare şi nevoia de îngrijire în secţia de terapie intensivă, însă fără a scădea reinternările datorate IC. În RELAX-AHF II, serelaxin TV 48 de ore nu a redus mortalitatea cardiovasculară la 180 de zile[26].

Medicaţia inotrop pozitivă

Majoritatea inotropelor acţionează prin intermediul proteinelor G, crescând activitatea adenilat ciclazei, cu creşterea intracelulară a AMPc (Tabelul 8).

- Aceste medicamente sunt utile pentru reducerea în mod semnificativ a presiunii capilare pulmonare (PcP), cu creşterea consecutivă a debitului cardiac. Cu toate acestea, datele retrospective din registre şi studii clinice ale pacienţilor cu ICA sugerează că utilizarea chiar şi pe termen scurt (ore până la câteva zile) a medicaţiei inotrop pozitive este asociată cu efecte secundare semnificative, cum ar fi hipotensiunea arterială, aritmii atriale (creşte răspunsul ventricular în FiA) sau ventriculare şi cu creşterea mortalităţii pe termen lungi, [27, 28]. De aceea, substanţele inotrop pozitive se administrează pentru cât mai scurt timp. Cu foarte puţine excepţii (digoxin, istaroxime), medicaţia inotrop pozitivă creşte consumul miocardic de oxigen şi duce la pierderea de miocite. În special pacienţii cu boală cardiacă ischemică au un risc crescut (miocardul hibernant şi siderat este sensibil la creşterea consumului de oxigen)[27, 28]. Din păcate, majoritatea terapiilor IV din ICA se adresează mai curând periferiei

TABELUL 8. **Medicaţie inotrop pozitivă şi/sau vasopresoare utilizată în tratamentul ICA**

Vasoconstrictor/Inotrop	Bolus	Rată de perfuzare
Dobutamină[3]	Nu	2-20 µg/kg/min (beta +)
Dopamină	**Nu**	3-5 µg/kg/min; inotrop (beta +)
		>5 µg/kg/min (beta +), vasopresor (alpha +)
Milrinonă[3]. b	25-75 µg/kg în 10-20 min	0,375-0,75 µg/kg/min
Enoximonă[3]	0,5-1 mg/kg în 5-10 min	5-20 µg/kg/min
Levosimendan[a]	12 µg/kg în 10 min (opţional)C	0.1 µg/kg/min, putând fi redusă la 0.05 sau crescută la 0.2 µg/kg/min
Norepinefrină	Nu	0,2-1 µg/kg/min

Abrevieri: i. v. = intravenos

a Tot un vasodilatator.

b Nerecomandat în insuficienţa cardiacă ischemică acutizată.

c Bolus nerecomandat pacienţilor hipotensivi.

decât cordului, iar atunci când se adresează cordului o fac prin stimularea excesivă a receptorilor adrenegici, ducând ulterior la creşterea consumului de oxigen, epuizarea rezervei funcţionale cardiace şi exces de mortalitate. Extrem de interesant, aceste efecte sunt total opuse terapiei cu betablocante, care scade stimularea receptorilor miocitari şi produce scăderea consumului de oxigen miocardic şi ulterior scăderea semnificativă a mortalităţii[3]. Probabil, cercetările viitoare vor reconsidera studierea agenţilor inotropi pozitivi din această perspectivă.

- Dobutamina este un agonist adrenergic al receptorilor beta-I (neselectiv) şi beta-2 şi cu activitate variabilă pe receptorul alfa 1. Este cel mai frecvent utilizat agent inotrop în Europa. Acţionează pe diferitele tipuri de receptori în funcţie de doza în care este administrată[3], [27, 28]. La doze mici, stimulează în principal receptorii beta-I şi beta-2, cu răspuns inotrop şi cronotrop pozitiv, precum şi cu efect vasodilatator. La doze mai mari, activarea alfa-1 devine evidentă, cu efect de vasoconstricţie venoasă şi arterială. Ghidul ESC recomandă administrarea începând cu 2 până la 3 µg/kg/min[1]. Rata de perfuzie poate fi apoi ajustată în funcţie de simptome, răspunsul la diuretice; doza maximă este 15 µg/kg/min, până la 20 µg/kg/min la pacienţii care au primit betablocante[1]. Dozele sunt reduse în trepte cu 2 µg/kg/min.

- Milrinona este un inhibitor de fosfodiesterază[3] aprobat ca suport circulator farmacologic pe termen scurt la pacienţii cu IC avansată, fiind mai eficientă pentru ameliorarea hemodinamicii pe termen scurt decât alte inotrope[27,28]. În studiul OPTIME-HF, adăugarea de milrinonă la pacienţii internaţi cu IC şi fracţie de ejecţie redusă nu a îmbunătăţit rata mortalităţii intraspitaliceşti, rata de mortalitate la 60 de zile sau rata compozită de deces şi respitalizare. Retrospectiv, s-a dovedit că pacienţii cu boală cardiacă ischemică au avut o creştere a mortalităţii post-externare comparativ cu placebo (42% faţă de 36%).

- Levosimendanul este un sensibilizator de calciu şi activator al canalelor de potasiu ATP-dependente, cu efect inotrop pozitiv şi lusitropl, 3, [28]. Are proprietăţi arteriodilatatorii prin acţiune asupra fosfodiesterazelor 3 şi 5[28]. Are un metabolit activ farmacologic ce explică durata de acţiune de aproximativ 7 zile.

În studiul REVIVE II[29], utilizarea levosimendanului comparativ cu placebo a dus la scăderea nivelului de BNP, a scurtat durata de spitalizare, dar a fost asociată cu o tendinţă mai mare la hipotensiune arterială (50% faţă de 34%), de tahicardie ventriculară (25% faţă de 17%) şi de fibrilaţie atrială (9% faţă de 2%). Pacienţii urmăriţi pe termen lung au avut o mortalitate similară celor trataţi cu placebo.

În studiul SURVIVE, care a comparat utilizarea pe termen scurt a levosimendanului intravenos cu dobutamina, s-a arătat că la 6 luni mortalitatea nu a diferit semnificativ[30].

În conformitate cu ghidul ESC, levosimendanul ar trebui să fie luat în considerare

pentru pacienţii cu debit cardiac mic fără răspuns la alte terapii. Levosimendanul se administrează în perfuzie continuă (0,05 la 0,2 mg kg/min) timp de 24 ore, fără doză de încărcare[1, 3].

Substanţe vasoconstrictoare

- Epinefrina şi norepinefrina sunt droguri cu acţiune predominant vasoconstrictoare, ce se administrează pacienţilor cu SC sau cu IC severă şi hipotensiune arterială marcată (Tabelul 8). Aceşti agenţi sunt administraţi pentru a creşte tensiunea arterială şi pentru a redistribui volumul sanguin de la periferie către organele vitale[1, 3, 28]. Sunt utile, în primul rând, la pacienţii cu şoc, pentru a menţine presiunea arterială medie de >65 mmHgl, [13, 15]. Date recente au arătat că epinefrina este asociată cu un exces de mortalitate comparativ cu norepinefrina. De aceea, utilizarea epinefrinei rămâne limitată doar în protocoalele de resuscitare.

- Dopamina acţionează pe diferitele tipuri de receptori în funcţie de dozele administrate[1,3,28]. În prezent însă, dopamina este considerată, în primul rând, vasopresor - la doze de 5 - 15 µg/kg/min, dopamina se leagă de receptorii alfa-1 şi declanşează vasoconstricţie. Rolul protectiv renal al dozelor mici de dopamină nu a fost confirmat în studiile clinice şi a fost asociată cu un exces de aritmii şi mortalitate, comparativ cu norepinefrina[3, 15, 28].

- Ultrafiltrarea (UF) poate fi luată în considerare doar la pacienţii refractari la terapia farmacologică ce continuă să fie simptomatici sau au hiposodemie[1]. Indicaţiile de ultrafiltrare sunt: oliguria neresponsivă la administrarea de fluide, hiperkaliemia severă (K+ >6.5 mmol/L), acidoza (pH <7.2), ureea >25 mmol/L (150 mg/dL) şi creatinina >300 mmol/L (3.4 mg/dL).

ŞOCUL CARDIOGEN

SC reprezintă o condiţie ameninţătoare de viaţă caracterizată prin semne clinice şi de laborator de hipoperfuzie tisulară severă, asociată hipotensiunii arteriale (TAS <90 mmHg >30 min şi neresponsivă la fluide sau deja pe suport farmacologic pentru a menţine o TAS >90 mmHg)[1, 15]. SC este rezultatul unei disfuncţii cardiovasculare severe ce asociază un răspuns inflamator crescut şi disfuncţie a microcirculaţiei şi, în funcţie de severitate, evoluează cu disfuncţie multiorgan sau deces. Trialurile clinice de până în prezent au definit SC în primul rând prin elemente hemodinamice:

- hipotensiune arterială (<90 mmHg) persistentă peste 30 de minute, în absenţa hipovolemiei sau necesitatea suportului vasopresor pentru a menţine tensiunea arterială sistolică (TAS) >90 mmHg;

- scăderea indexului cardiac (IC <2 1/min/mp sau sub suport circulator);

- presiuni de umplere a ventriculului stâng (VS) crescute (presiunea capilară pulmonară PCP >18 mmHg), însoţite de elemente de hipoperfuzie şi semne de congestie pulmonară[1, 15].

Totuşi, SC rămâne un diagnostic clinic şi nu are nevoie decât rareori de evaluare hemodinamică.

Caracteristicile clinice şi biologice ale SC sunt:

• clinic: definiţia SC presupune identificarea semnelor clinice de hipoperfuzie tisulară (apar precoce):

- tegumente reci, marmorate (la nivelul extremităţilor, genunchilor);

- alterarea stării de conştienţă; pacient obnubilat, uneori comatos;

- oligurie;

- hipotensiunea (TAS <90 mmHg), deşi frecvent nu este obligatorie pentru diagnostic;

• markerul biologic recunoscut pentru hipoperfuzia tisulară este nivelul lactatului seric: se recomandă a fi utilizat pentru diagnostic şi stadializare, cât şi de a fi determinat seriat în scop prognostic. Dinamica lactatului seric este utilă pentru a ghida suportul circulator farmacologic sau mecanic. Creatinina serică şi transaminazele sunt frecvent crescute în SC şi reprezintă markeri ai disfuncţiei de organ. Alţi bio-

markeri ai perfuziei inadecvate sunt saturaţia venoasă în oxigen a sângelui venos mixt (SVO2 - determinat doar prin cateterizarea arterei pulmonare) şi surogatul său obţinut prin recoltare de la nivelul unei vene centrale, ScVO2, dar utilitatea lor clinică este controversată; valori ale SVO2 sub 45-50% sugerează suferinţă tisulară[3]. Se urmăreşte menţinerea SVO2 >70%[3].

Clasificarea recentă a SC, în funcţie de severitatea clinică şi răspunsul la tratament, include 5 stadii: A) la risc de SC; cu disfuncţie cardiovasculară severă, dar fără hipoperfuzie tisulară sau hTA; B) SC la debut; cu hipoperfuzie tisulară, debit cardiac scăzut, dar cu TAS >90 mmHg; C) SC clasic, cu necesar de inotrop şi vasopresor sau asistare circulatorie; D) SC în deteriorare progresivă; doze mari de catecolamine şi asistare circulatorie avansată, incluzând ECMO; E) SC in extremis; la momentul resuscitării cardiopulmonare[15].

Evaluarea ecografică iniţială, pentru precizarea anatomiei (TTE şi eventual TEE) şi pentru excluderea etiologiilor cu viză chirurgicală (complicaţii mecanice post-IMA, tamponadă) sau tratament specific imediat (TEP masiv cu SC), este obligatorie. Coronarografia imediată şi, eventual, revascularizarea (în suspiciunea de sindrom coronarian acut) sunt esenţiale.

Pacienţii cu SC vor fi internaţi în unitatea de terapie intensivă, iar din punct de vedere clinic trebuie evaluaţi urgent. Reevaluarea ecocardiografică comprehensivă, pentru stabilirea etiologiei, ghidarea tratamentului, indicaţia şi nivelul de asistare circulatorie, este obligatorie.

Tratament:

- etiologia trebuie identificată urgent. SCA, în principal STEMI, este cea mai frecventă cauză a SC.

Trei trialuri clinice randomizate au determinat atitudinea terapeutică în SC din IMA şi au fost incluse în ghidurile SEC.

În SHOCK-trial, revascularizarea precoce (<12 ore) este asociată scăderii mortalităţii[31]. Se recomandă abordul radial.

IABP-SHOCK-II a demonstrat că utilizarea de rutină a balonului de contrapulsaţie aortică la pacienţii cu SC post-IMA nu aduce beneficii, fiind rezervată doar cazurilor asociate complicaţiilor mecanice (ruptura de sept interventricular, perete liber VS sau de muşchi papilar) în aşteptarea chirurgiei cardiace[32].

CULPRIT-SHOCK a arătat că doar revascularizarea vasului răspunzător de IMA este asociată scăderii mortalităţii[33]. Revascularizarea extensivă la momentul SC nu este recomandată de ghiduri.

Alte etiologii ale SC trebuie identificate precoce în vederea tratamentului individualizat.

Tratament general (Tabelul 9):

- trebuie căutată şi corectată, în primul rând, hipovolemia; administrarea de fluide este de primă intenţie (dacă nu există congestie pulmonară evidentă); se va efectua proba de umplere (administrarea de 250 ml soluţie cristaloidă în 10-15 minute, care ar trebui să determine creşterea imediată a perfuziei tisulare[1, 3, 15]. Aceasta trebuie iniţiată cât mai precoce, în prespital sau în camera de gardă;

- oxigenoterapie şi suport respirator prin ventilaţie non-invazivă (NIV poate accentua hipotensiunea şi disfuncţia de VD); dacă nu se obţine un răspuns favorabil rapid, pacientul va fi intubat şi ventilat mecanic (acest lucru este necesar frecvent, mai ales în vederea stabilizării şi pregătirii pacientului pentru cateterism cardiac, în cazul unui sindrom coronarian acut (SCA)[1, 3, 15];

- suport circulator farmacologic;

- vasopresor iv (noradrenalină sau dopamină) - la pacienţii cu hipotensiune severă, la care inotropul pozitiv nu este suficient; noradrenalina ar fi de preferat vs. dopamină; inotrop pozitivele, vasopresoarele trebuie utilizate, pe cât posibil, pe termen scurt şi în doze mici[1, 3];

- inotrop pozitiv iv (dobutamina) trebuie iniţiat la TAS <90 mmHg, cu monitorizarea ECG pentru aritmii şi accentuarea ischemiei miocardice; este de primă intenţie[1];

TABELUL 9. **Recomandări privind managementul pacientului cu şoc cardiogen**

Recomandări	Clasa[3]	Nivelb
La toţi pacienţii cu suspiciune de şoc cardiogen, se recomandă efectuarea imediată a ECG şi a ecocardiografiei.	I	C
Toţi pacienţii în şoc cardiogen trebuie transferaţi rapid într-un centru terţiar care oferă posibilitatea efectuării cateterismului cardiac 24/7 şi UTI/UTIC, cu disponibilitatea suportului circulator mecanic pe termen scurt.	I	C
La pacienţii cu SCA complicat cu şoc cardiogen se recomandă efectuarea angiografiei coronariene de urgenţă (în primele 2 ore de la admisie) cu tentativa revascularizării coronariene.	I	C
La pacienţii cu SCA complicat cu şoc cardiogen se recomandă PCI doar pe vasul incriminat	I	B
Se recomandă monitorizarea continuă ECG şi a tensiunii arteriale.		
Se recomandă monitorizarea invazivă prin cateterizare arterială.	I	C
Proba de umplere (Soluţie salină/Ringer lactat, >200ml în 15-20min) este recomandată drept prima linie terapeutică, dacă nu există semne de supraîncărcare lichidiană.	I	C
Agenţii inotropi cu administrare intravenoasă (dobutamină) trebuie luaţi în considerare pentru a creşte debitul cardiac.	IIb	C
Vasopresoarele (de preferat norepinefrina anterior dopaminei) - dacă este necesară menţinerea TA sistolice în prezenţa hipoperfuziei persistente.	IIb	B
Balonul de contrapulsaţie intraaortic nu reprezintă o recomandare de rutină în şocul cardiogen,	III	B
Suportul circulator mecanic pe termen scurt poate fi luat în considerare în şocul cardiogen refractar în funcţie de vârsta pacientului, comorbidităţile şi statusul neurologic.	Db	C

Abrevieri: *SCA* = sindrom coronarian acut; *UTI* = Unitate de Terapie Intensivă; *ECG* = electrocardiograma; *UTJC* = Unitate de Terapie Intensivă Coronariană; *TA* = tensiune arterială.
a Clasa de recomandare
b Nivel de evidenţă

- levosimendan şi inhibitorii de fosfodiesterază (milrinonă) - pot fi utilizaţi la pacienţi cu hipoperfuzie sub tratament betablocant; levosimendanul este în special util la pacienţii cu miocard siderat sau hibernant, sau la cei cu disfuncţie de cord drept sau HTP. Levosimendanul poate accentua hipotensiunea prin vasodilataţie, astfel încât se administrează împreună cu vasoconstrictoare (noradrenalină);

- asistarea circulatorie mecanică percutană [15].

Aceasta trebuie utilizată cât mai precoce, în urma unei decizii în Heart Team, având în vedere beneficiile imediate, riscurile asociate procedurii şi costurile[3,15,34].

În prezent, sunt utilizate 4 tipuri de suport circulator mecanic cu implantare percutană:

1. Balonul de contrapulsaţie, implantat în aorta toracică, se umflă în sistolă şi se dezumflă în diastolă, realizând scăderea postsarcinii şi favorizând îmbunătăţirea fluxului coronarian. Oferă un debit adiţional de 0.8-1 l/min, de cele mai multe ori insuficient pentru necesarul hemodinamic;

2. Impella este o pompă implantată transvalvular aortic ce aspiră sângele din VS şi realizează un debit de 2,5-3,5 l/min. Scade marcat postsarcina VS şi se implantează relativ uşor în laboratorul de cateterism. E contraindicat la pacienţii cu boli valvulare aortice;

3. ECMO A-V este un dispozitiv de asistare circulatorie ce realizează atât suport mecanic (pompa centrifugă ce poate realiza un debit de până la 7 l/min), cât şi oxigenarea

sângelui (oxigenator montat în serie cu pompa centrifugă). Sângele venos este aspirat de o canulă venoasă implantată prin VCI în AD şi apoi retrimis în circulaţie după oxigenare cu debit crescut printr-o canulă arterială montată în artera iliacă/femurală. Creşte marcat post-sarcina VS şi frecvent necesită alte dispozitive (IABP, Impella) pentru decongestionarea VS. Este extrem de eficient în stările de hipoperfuzie tisulară extremă şi poate fi utilizat ca şi suport circulator în protocoalele de resuscitare;

4. Tandem Heart este o pompă centrifugă având o configuraţie de tip atriul stâng (canula implantată prin puncţie transseptală) - circulaţia sistemică (artera iliacă). Este mai puţin folosită (complicaţii legate de puncţia transseptală), dar este eficientă pentru decongestionarea circulaţiei pulmonare şi pentru asigurarea unui debit sistemic crescut. Complicaţiile frecvente legate de implantare sunt: ischemia periferică, insuficienţă renală, hemoliză, hemoragii. Decizia de implantare a unui dispozitiv mecanic trebuie cântărită cu atenţie, după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

O îmbunătăţire a simptomatologiei la pacienţii cu şoc cardiogen poate fi aşteptată în general după 48 de ore [15, 34]. Sevrarea după asistarea circulatorie se face treptat, cu reducerea pas cu pas a debitului asistat. Scăderea lactatului seric, ameliorarea disfuncţiei multiple de organ, stabilitatea TAS (>90 mmHg) şi recuperarea contractilităţii miocardice (Echo) sunt criterii pentru sevrarea de asistarea mecanică. Ulterior se începe sevrarea de substanţele simpatomimetice [15, 34].

În esenţă, dispozitivele de asistare ventriculară percutană se utilizează până la luarea unei decizii terapeutice sau constituie o etapă în tratamentul pacienţilor la care celelalte măsuri au eşuat şi la care funcţia neurologică nu este compromisă[15, 34].

Pacienţii fără ameliorare hemodinamică sau a disfuncţiei de organ, dar fără complicaţii neurologice sau alte comorbidităţi severe sunt candidaţi pentru suportul circulator pe termen lung sau transplant cardiac.

SUPORTUL CIRCULATOR MECANIC PE TERMEN LUNG

Pentru pacienţii selectaţi cu IC, refractari la terapia optimală, standardul de aur rămâne *transplantul,* acesta fiind asociat cu o supravieţuire bună pe termen lung [1].

Cu toate acestea, din cauza numărului tot mai mare de pacienţi în stadiu terminal şi a numărului limitat de donatori, dispozitivele de asistare circulatorie mecanică (DACM) pe termen lung sunt văzute din ce în ce mai mult ca o alternativă pentru unii dintre aceşti pacienţi, având în vedere că rata de supravieţuire la 3 ani la pacienţii asistaţi circulator mecanic este semnificativ mai bună în comparaţie cu cea a pacienţilor cu IC refractară care au primit doar tratament medicamentos[35-37].

Rezultatele au fost mai bune când s-au implantat mai precoce dispozitive de asistare circulatorie la pacienţii mai puţin gravi, înainte de a progresa către insuficienţă cardiacă dreaptă sau insuficienţă multiplă de organe.

Indicaţiile pentru DACM la pacienţii cu IC avansată în stadiul terminal şi refractari la tratamentul optimal sunt:

- Asistare circulatorie până la transplant- utilizarea DACM la pacienţi eligibili şi aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplantul cardiac în scopul prevenirii decesului şi a deteriorării clinice şi funcţionale progresive. În studiul ADVANCE Bridge-to-Transplant[35], pacienţii trataţi cu DACM au avut o supravieţuire de 91% la 180 de zile şi de 84% la 360 de zile, iar calitatea vieţii a fost ameliorată în mod semnificativ;

- Asistare circulatorie până la condiţia de candidat eligibil - utilizarea DACM la pacienţi cu contraindicaţii pentru transplant, pentru a susţine funcţiile vitale şi oferind timp pentru corectarea comorbidităţilor ce au reprezentat contraindicaţii pentru tr.::11splant şi pentru scă-

derea rezistenţelor pulmonare. Câteva studii retrospective au demonstrat reducerea rezistenţelor vasculare pulmonare (element important în stabilirea indicaţiei de transplant) sau ameliorarea funcţiilor renală şi hepatică. Aceşti pacienţi pot deveni astfel eligibili pentru transplantul cardiac;

- Asistare circulatorie ca terapie definitivă- utilizarea DACM ca alternative la transplant pentru a susţine funcţiile vitale până când sunt evaluate şi alte opţiuni terapeutice. Studiile randomizate, începând cu studiul REMATCH, au demonstrat creşterea semnificativă a supravieţuirii faţă de terapia medicală optimă (terapii vasoactive şi medicaţie inotropă la toţi pacienţii) la pacienţii neeligibili pentru transplantul cardiac[36];

- Asistare circulatorie până la recuperarea funcţională. Deşi nu există o clasă de recomandare în prezentele ghiduri, în anume situaţii, DACM pot facilita revers-remodelarea15, [37];

- Asistare circulatorie până la decizie - utilizarea DACM la pacienţi prezentând o condiţie patologică cu potenţial de reversibilitate şi se referă în special la asistarea circulatorie pe termen scurt (BCIA, ECMO) pentru a susţine funcţiile vitale până la opţiunile terapeutice definitive.

DACM se împart în suport de tip pulsatil sau continuu[37]. Pompele cu flux pulsatil sunt mari, mai puţin durabile şi sunt dependente de presarcină. Pompele moderne sunt cele cu flux continuu, sunt mai mici, mai durabile, au debit asemănător (1O litri/ruin). DACM cu flux continuu sunt dependente funcţional atât de presarcină, cât şi de postsarcină[37] şi necesită un management riguros al volemiei şi al medicaţiei neurohormonale. Toate DACM necesită anticoagulare cronică cu un nivel al INR de 3-3.5. Complicaţiile frecvente după implantul unui DACM sunt AVC ischemic (10-20% din pacienţi în primul an), hemoliza, hemoragii digestive. Tromboza de pompă este o complicaţie relativ rară (<5%).

PRINCIPII DE MANAGEMENT ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE ÎNAINTEA EXTERNĂRII

Pe parcursul internării, un obiectiv important îl constituie introducerea terapiilor dovedite ce determină creşterea supravieţuirii la pacienţii cu ICFEr (beta-blocant (BB), inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), antagonist de aldosteron, sacubitril/valsartan, resincronizare cardiacă, cardiodefibrilator implantabil), ce permit îmbunătăţirea prognosticului pe termen mediu şi lung[1]. Două studii recente, TRANSITION[38] şi PIONEER-Hf[39], au demonstrat că introducerea în cursul internării (după stabilizarea clinică) a sacubitril/valsartan este sigură şi se însoţeşte de scăderea semnificativă a peptidelor natriuretice.

La pacienţii care se aflau deja pe medicaţie neurohormonală, sunt puţine situaţiile când este necesară scăderea dozelor sau oprirea temporară:

- oprirea temporară a BB - supraîncărcare volemică importantă, şoc cardiogen;

- reducerea temporară/oprirea temporară a IECA - agravarea disfuncţiei renale - creatinina >3 mg/dl, K^+ >5,5 mEq/1.

Înainte de iniţierea BB, pacienţii ar trebui să fie stabili hemodinamic, să nu mai fie sub suport inotrop pozitiv sau vasodilatator.

Trialul DIG[40] a arătat că adăugarea digoxinului la pacienţii sub tratament cu IECA şi diuretic reduce rata respitalizărilor şi a mortalităţii la pacienţii cu o valoare a digoxinemiei sub 1 ng/ml.

Înainte de externare, pacientul trebuie să se afle sub medicaţia recomandată de ghiduri. Spitalizările oferă oportunitatea optimizării terapiilor insuficienţei cardiace - titrarea dozelor până la dozele ţintă sau maxim tolerate, conform recomandărilor ghidurilor, ameliorării pia-

nului de tratament (introducerea de medicaţii/ terapii noi).

BIBLIOGRAFIE

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016; 18:891-975.
2. Chioncel O, Collins SP, Ambrosy AP, Pang PS, Antohi EL, Iliescu VA, Maggioni AP6, Butler J, Mebazaa A. lmproving Post-discharge Outcomes in Acute Heart Failure. American Journal of Therapeutics 25, e475-e486 (2018).
3. Chioncel O, Gheorghiade M. Insuficienţa Cardiacă Acută. În Cardiologie Clinică Eduard Apetrei Editura Callisto Medical 2015.
4. Ponikowski P, Anker SD, A!Habib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014 Sep;l(l):4-25.
5. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G, Galinier M, Mulak G, Donai E, Delahaye F, Juilliere Y, Damy T, Jourdain P, Bauer F, Eicher JC, Neuder Y, Trochu JN; Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. Eur J Heart Fail 2013; 15:465-476.
6. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, Metra M, Senni M, Maggioni AP, Tavazzi L. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. European Journal of Heart Failure (2012) 14, 1208-1217
7. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez, S, Miani D, Filippatos G, Maggioni AP; ESC Heart Failure Long-Term Registry lnvestigators. Clinica! phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Re-gistry. Eur J Heart Fail 2017; 19: 1242-1254.
8. Chioncel O, Collins SP, Greene SJ, Pang PS, Ambrosy AP, Antohi EL, Vaduganathan M5, Butler J, Gheorghiade M. Predictors of Post-discharge Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. Card Fail Rev. 2017 Nov;3(2):122-l29.
9. Chioncel O and Mebazaa A. Characteristics of Intensive Care in Patients Hospitalized for Heart Failure in Europe. Heart Failure Clinics 2015 (11), Issue 4; 647-656.
10. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CS, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure - lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coli Cardio! 2014;63:1123-1133.
11. McMurray J J.V., et al, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J (2012) 33, 1787-1847.
12. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinica! classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP HFA Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2019 May 24. doi: 10.1002/ejhf.1492.
13. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of

acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015 Jun;17(6):544-58.
14. Gheorghiade M., Filippatos G., Leonardo De Luca et al., Congestion în Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment, The American Journal of Medicine (2006) Voi 119 (12A), S3-S10.
15. Chioncel O, Collins SP, Ambrosy AP, Pang PS et al. Therapeutic Advances in the Management of Cardiogenic Shock. Am J Ther. 2019 Mar/Apr;26(2):e234-e247.
16. Zannad F, Anker SD, Byra WM et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease COMMANDER-HF. N Engl J Med 2018; 379:1332-1342.
17. Gray AJ I, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, Crane S, Elliott M, Nicholl J; 3CPO Study Investigators. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation în the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial.N Engl J Med 2008; 359: 142-151.
18. Chioncel O and Miro O. Morphine în acute heart failure: Feeling better or living longer? lnt J Cardio!. 2019 Oct 15;293:176-17.
19. Felker GM, Lee KL, Buii DA, et al. Diuretic strategies în patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011;364: 797-805.
20. Mattia A. E. Valente, Voors A et al. Diuretic response în acute heart failure: clinica! characteristics and prognostic significance European Heart Journal (2014) 35, 1284-129321.
21. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett Jr JC, et al: Short-term clinica! effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, în patients hospitalized for heart failure: The EVEREST Clinica! Status Trials. JAMA 2007; 297: 1332.
22. O'Connor C.M., Starling, R.C. A.F. Hernandez, et al; Effect of Nesiritide în Patients with Acute Decompensated Heart Failure; N Engl J Med 2011; 365:32-43.
23. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV et al., Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality în Acute Heart Failure. N Engl J Med 2017; 376: 1956-1964.
24. King A. Heart failure. Promising data for serelaxin. Nat Rev Cardio I. 2013 Jan; 10(1):3.
25. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Ponikowski P, Unemori E, Voors AA, Adams KF Jr, Dorobanţu MI, Grinfeld LR, Jondeau G, Marmor A, Masip J, Pang PS, Werdan K, Teichman SL, Trapani A, Bush CA, Saini R, Schumacher C, Severin TM, Metra M; RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serclaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013 Jan 5;381 (9860):29-39.
26. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al., on behalf of the RELAX-AHF-2 Committees Investigators. Effects of Serelaxin in Patients With Acute Heart Failure. N Engl J Med 2019;381 :716-26.
27. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M: Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. Am J Cardio! 2005; 96:470.
28. Levy B, Buzon J I, Kimmoun A. lnotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? CurrOpinCrit Care. 2019 Aug;25(4):384-390.
29. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinica] status in acutely decompensated heart failure. Dallas, Texas, American Heart Association Scientific Sessions 2005 Late Breaking Clinica! Trials II, November 13-16, 2005.
30. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Soiai A, Kleber FX, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE randomized trial. JAMA 2007;297(17): 1883-91.
31. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JO, Sanborn TA, White HD, Talley JO, et al. Early revascularization în acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK lnvestigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 1999;341 (9):625-34.
32. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HO, Hausleiter J, et al. lntraaortic bal-

loon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012;367 (14): 1287-96.
33. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2017;377(25):2419-32.
34. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. Eur Heart J. 2019 Aug 21 ;40(32):2671-2683.
35. Slaughter MS I, Pagani FD, McGee EC et al!. HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. Heart-Ware ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. J Heart Lung Transplant. 2013 Jul;32(7):675-83.
36. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1435-1443.
37. Adam D. DeVore, Priyesh A. Patel and Chetan B. Patel. Medical Management of Patients With a Left Ventricular Assist Device for the Non-Left Ventricular Assist Device Specialist. Volume 5, Issue 9, September 2017.
38. Wachter R, Senni M, Belohlavek J et alt. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019 Aug;21(8):998-1007.
39. Velazquez EJ,Morrow DA, DeVore AD et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med 2019; 380:539-548.
40. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: A comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006; 27: 178.

CAPITOLUL

38

Insuficienţa cardiacă cronică

Definiţie, epidemiologie 785
Etiopatogenie **787**
Evaluarea pacienţilor 794
Bibliografie 796
Tratamentul insuficienţei cardiace cronice 796
- cu funcţie sistolică redusă 796
- cu funcţie sistolică păstrată 807
Bibliografie 808

DEFINIŢIE, EPIDEMIOLOGIE

Insuficienta cardiacă este un sindrom constituit din si ptome tipice (dispnee de efort, dispnee de repaus, fatigabilitate), manifestări clinice (edeme gambiere, staza hepatojugulară, raluri pulmonare de stază) produse de anomalii structurale/functionale asociate cu reducerea debitului cardiac 'şi/sau presiuni crescute de umplere în repaus sau la efort.

Definitia actuală a insuficientei cardiace este asoci tă cu prezenţa manifestă;ilor clinice.

Anterior de apariţia manifestărilor clinice pacienţii pot avea semnele afecţiunilor preexistente, cu disfuncţie sistolică, sau/şi disfuncţie diastolică asimptomatice generate de boala cardiovasculară structurală. Recunoaşterea şi demonstrarea anomaliilor structurale/funcţionale este de importanţă majoră atât pentru diagnosticul de insuficienţă cardiacă, cât şi pentru intervenţiile terapeutice mai precoce, cu posibilitatea ameliorării prognosticului [1•]

Ghidul ESC din 2016 introduce noi clasificări ale insuficientei cardiace: *insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă* (HFrEF, FEVS <40%) insuficienţa cardiacă cu *fracţie de ejecţie prezervată* (HFpEF, FEVS >50%) şi insuficienţa cardiacă cu *fracţie de ejecţie mediu-redusă* (IC mid-range EF, FEVS 40-49%). Mentinerea clasificării insuficientei cardiace în funcţie de fracţia de ejecţie ; ventriculului stâng este justificată prin diferenţe majore în etiologie, comorbidităţi şi particularităţi demografice între HFrEF şi HFpEF şi diferenţe majore în răspunsul la terapiile majore, dovedite în trialurile clinice pentru pacienţii cu HFrEF, dar fără beneficiu demonstrabil în HFpEF; de altfel studiile clinice majore efectuate în ultimele decenii au înrolat pacienţii în funcţie de această definire a insuficienţei cardiace[1]. Insuficienta cardiacă cu FEVS mediu-redusă reprezintă zonă gri, pacienţii având disfuncţie sistolică uşoară şi disfuncţie diastolică şi o evoluţie mai degrabă asemănătoare cu cei cu insuficientă cardiacă cu FE redusă.

D finirea HFpEF şi HFmrEF în Ghidul ESC din 2016 include, în afara criteriului clinic al prezenţei simptomelor şi/sau semnelor de insuficientă cardiacă, documentarea valorilor crescute al peptidelor atriale natriuretice

(NT-proBNP) şi cel puţin unul din următoarele două criterii: boală structurală semnificativă (hipertrofie ventriculară stângă/dilataţie de atriu stâng), sau semne de disfuncţie diastolică de ventricul stâng. Pacienţii fără patologie semnificativă a ventriculului stâng pot avea simptome/semne de insuficienţă cardiacă produse de afecţiuni valvulare, hipertensiune pulmonară, sau alte cauze extracardiace (anemie severă, boli pulmonare, renale, hepatice) [1•]

Definirea insuficienţei cardiace în funcţie de stadiul evolutiv se bazează pe prezenţa şi evoluţia simptomelor/semnelor de insuficienţă cardiacă.

Pacienţii cu disfuncţie sistolică fără manifestări actuale sau trecute de insuficienţă cardiacă se definesc ca *disfuncţie sistolică de ventricul stâng asimptomatică.*

Pacienţii cu *simptome/semne de insuficienţă cardiacă* se definesc prin *clasificarea funcţională New York Heart Association* (clasele I-IV NYHA, în funcţie de severitatea simptomelor) şi dacă simptomele sunt prezente şi nemodificate pe perioade mai lungi de timp, se definesc ca insuficienţă cardiacă cronică stabilă; agravarea manifestărilor clinice poate fi graduală şi evoluează ca insuficienţă cardiacă decompensată.

Insuficienţa cardiacă acută poate fi *de novo,* precipitată de o suferinţă acută (infarct miocardic acut), sau se poate datora *agravării rapide* a unei insuficienţe cardiace cronice[1]. Pentru stadializarea insuficienţei cardiace acute din infarctul miocardic acut se poate utiliza clasificarea Killip.

Termenul de insuficienţă cardiacă *avansată* descrie forme severe, persistent simtomatice de insuficienţă cardiacă sub tratament[1].

Prevalenţa insuficienţei cardiace este în creştere, devenind o problemă majoră de sănătate în lumea contemporană; în diferite registre naţionale prevalenţa variază între 1 şi 3%. Creşterea prevalenţei insuficienţei cardiace se datorează controlului terapeutic mai bun al afecţiunilor cardiovasculare în faze mai puţin avansate, creşterii supravieţuirii în populaţie şi creşterii prevalenţei factorilor de risc. Prognosticul în insuficienţa cardiacă se menţine sever, mai ales după spitalizări, când mortalitaea la 1 an atinge 25-35%, iar supravieţuirea la 5 ani nu depăşeşte 50%, independent de fracţia de ejecţie, mai slabă decât în cancere[2].

Analiza demografică arată că insuficienţa cardiacă afectează în general populaţia vârstnică; în registrele naţionale media de vârstă a pacienţilor înregistraţi este peste 70 de ani. Prevalenţa pe sexe este similară la bărbaţi şi femei, dar bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi şi la vârsta mai tânără prin insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă de cauză ischemică, în timp ce femeile sunt mai frecvent afectate prin insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie prezervată şi la vârstă mai avansată comparative cu bărbaţii; nu există diferenţe rasiale în prevalenţa insuficienţei cardiace[2].

Asocierea comorbidităţilor este o caracteristică în insuficienţa cardiacă, dată fiind vârsta medie avansată a acestor pacienţi; majoritatea pacienţilor au mai mult de două comorbidităţi (hipertensiune arterială, diabet zaharat, fibrilaţie atrială, boală pulmonară, boală arterială periferică, cerebrovasculară, boală renală cronică, afecţiuni oncologice).

Statusul socio-economic influenţează prevalenţa insuficienţei cardiace, mai frecventă în populaţiile deprivate, fenomen prezent la pacienţi de vârstă mai tânără[2].

Riscul vital de a dezvolta insuficienţă cardiacă după vârsta de 45 de ani în populaţia americană este de peste 30%, mai mare la obezi şi la hipertensivi; femeile au o probabilitate mai mare de a prezenta insuficienţă cardiacă ca primă manifestare a unei boli cardiovasculare[2].

Incidenţa HFrEF tinde să scadă comparativ cu incidenţa în creştere a HFpEF, pe baza datelor de spitalizare în ultimul deceniu; există etiologii diferite şi mecanisme patogenice diferite între cele două tipuri de insuficienţă cardiacă, cu preponderenţa bolii cardiace ischemice şi a infarctului miocardic în HFrEF, în

timp ce HFpEF afectează mai frecvent femei cu hipertensiune arterială, fibrilaţie atrială, obezitate şi alte comorbidităţi, infarctul miocardic fiind mai puţin frecvent.

ETIOPATOGENIE

Principalele etiologii ale insuficienţei cardiace sunt:

Boli ale miocardului

• Boala cardiacă ischemică (ţesut cicatricial, stunning/hibernare, boală coronară de artere mari epicardice, boală microvasculară, disfuncţia endotelială);

• Toxicitate miocardică (citostatice-antracilină, imunomodulatoare - anticorpi monoclonali, antidepresive, anestezice, antiaritmice, antiinflamatoare nesteroidiene, alcool, amfetamine, steroizi anabolizanţi, metale grele, iradierea);

• Afectare miocardică inflamatorie şI imunologică (infecţioasă- bacterii, fungi, paraziţi, rickettsia, virusuri şi non-infecţioasă -miocardita cu celule gigante, boli autoimune-boala Graves, artrita reumatoidă, lupusul sistemic eritematos, miocardita de hipersensibilizare, hipereozinofilia);

• Boli infiltrative (infiltrare directă sau metastatică malignă, boli infiltrative non-maligne-amiloidoza, sarcoidoza, hemocromatoza, boala Fabry, boala Pompe);

• Tulburări metabolice (hormonale-distiroidia, acromegalia, deficitul de hormon de creştere, boala Addison, boala Cohn, hipercortizolemia, diabetul zaharat, sindromul metabolic, feocromocitomul, patologia asociată sarcinii; tulburări metabolice nutriţionale -obezitatea, deficitul de tiamină, L-carnitină, fier, seleniu, calciu, malnutriţii complexe-boli maligne);

• Anomalii genetice (cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, non-compactarea ventriculară stângă, cardiomiopatia restrictivă, distrofiile musculare si laminopatiile).

Condiţii anormale de încărcare

• Defecte valvulare şi miocardice (valvulopatii mitrale, aortice, tricuspidiene şi pulmonare dobândite, malformaţii congenitale cu şunturi);

• Hipertensiunea arterială, obezitatea;

• Patologia pericardică (pericardite lichidiene, pericardita constrictivă);

• Patologia endomiocardică (fibroelastoza);

• Condiţii cu debit cardiac crescut (anemie severă, tireotoxicoză, fistule arteriovenoase, sepsis)

• Supraîncărcare de volum (insuficienţa renală acută, iatrogenie)

Tulburări de ritm cardiac

• Tahiaritmii atriale, ventriculare;

• Bradiaritmii.

Boala cardiacă ischemică constituie cea mai frecventă etiologie a insuficienţei cardiace. Atât boala cardiacă ischemică, cât şi insuficienţa cardiacă sunt asociate cu vârsta- prevalenţa insuficienţei cardiace fiind de 10% după vârsta de 75 ani[2].

Scăderea mortalităţii prin infarct miocardic acut, extinderea metodelor intervenţionale şi chirurgicale de revascularizare, progresele în terapia farmacologică şi de dispozitive implantabile au contribuit la creşterea populaţiei de pacienţi atât cu boală cardiacă ischemică, cât şi cu insuficienţă cardiacă de cauză ischemică, considerate a avea prognostic mai prost decât insuficienţa cardiacă de alte etiologii. Ateroscleroza determină mortalitate crescută în insuficienţa cardiacă prin mecanisme multiple - moartea subită, infarctul miocardic, disfuncţie progresivă ventriculară stângă, accidentul vascular cerebral, afectarea renală; extensia anatomică a aterosclerozei coronariene condiţionează riscul atât în insuficienţa cardiacă cu FEVS redusă, cât şi în insuficienţa cardiacă cu FEVS conservată. Mecanismul morţii subite este diferit în insuficienţa cardiacă ischemică, faţă de cea non-ischemică; studiile anatomopatologice au relevat existenţa infarctului mio-

cardie acut ca şi cauză de deces în peste 50% din decesele subite în insuficienţa cardiacă ischemică[2].

Cardiomiopatiile dilatative reprezintă una din cele mai frecvente cauze ale insuficienţei cardiace, având mecanisme identificabile genetice, toxice, inflamatorii, autoimune, infecţioase, metabolice, endocrine, hematologice; majoritatea acestor tipuri de cardiomiopatii evoluează ca insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolică deprimată[2].

Datorită variabilităţii definirii cardiomiopatiilor dilatative, prevalenţa este variabilă -5-8 la 100.000 locuitori în populaţiile vestice, fiind mai mare în ariile tropicale datorită prevalenţei crescute a cardiomiopatiilor infecţioase; prevalenţa variază în funcţie de variaţia expunerii la substanţe cardiotoxice, creşterea prevalenţei obezităţii şi tulburărilor metabolice. Prevalenta reală a bolii poate fi subestimată prin rap rtare deficitară. În studiile clinice de insuficienţă cardiacă cardiomiopatiile dilatative non-ischemice ating 30-49% din pacienţii înrolaţi; femeile sunt mai puţin reprezentate, au stadii mai avansate de boală şi tind să aibă prognostic mai prost[2].

Diagnosticul poate fi întârziat de debutul insidios, precedat de disfuncţie sistolică ventriculară stângă asimptomatică; după apariţia simptomelor, mortalitatea creşte spre 25% la 1 an şi 50% la 5 ani, dar datele din studii clinice sugerează că mortalitatea în cardiomiopatia dilatativă non-ischemică este mai redusă decât cea din cardiomiopatia ischemică2.

Există o serie de factori predictivi de prognostic nefavorabili[2]:

- Clasa funcţională avansată **(NYHA** II-IV);
- Vârsta avansată;
- Dilataţie/disfuncţie biventriculară;
- Spitalizări repetate pentru insuficienţă cardiacă;
- Presiuni crescute de umplere ventriculară stângă;
- Galop S3;
- Hipertensiune arterială pulmonară;
- Decompensare de cord drept;
- Hipotensiune arterială/regurgitare mitrală moderat-severă;
- Aspect ECG de BRS, QRS larg, tahicardie persistentă, tahicardie ventriculară recurentă;
- Rata redusă de variabilitate a frcvenţei cardiace;
- Potenţiale tardive ale QRS;
- Miocitoliză la biopsia endomiocardică;
- Creştere de peptide natriuretice (BNP, NT-proBNP) circulante;
- Creştere de cytokine proinflamatorii şi markeri de inflamaţie circulanţi;
- Creştere de markeri de lezare miocitară (troponine);
- Consum maxim de oxigen sub 12 ml/kg/min;
- Rezervă contractilă redusă;
- Hiponatremie;
- Disfuncţie renală;
- Disfuncţie hepatică.

Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a leziunilor valvulare

Valvulopatii le degenerative, asociate înaintării în vârstă, au înlocuit în ţările dezvoltate valvulopatiile reumatismale; modificările degenerative valvulare mitrale şi aortice cu consecinte hemodinamice moderat-severe afectează până'la 14% din populaţia peste 75 ani2.

Dată fiind tendinţa demografică de îmbătrânire a populaţiei, se aşteaptă o creştere semnificativă a insuficienţei cardiace de cauză valvulară în deceniul următor.

Valvulopatiile reumatismale sunt o cauză frecventă de insuficienţă cardiacă în ţările cu resurse limitate de asistenţă medicală; se apreciază că există peste 34 milioane de pacienţi cu valvulopatii reumatismale în lume[2].

Insuficienţa cardiacă ca o consecinţă a hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială reprezintă cel mai frecvent factor de risc pentru insuficienţa cardiacă, afectând peste I miliard de pacienţi, fiind în creştere la populaţia vârstnică.

Cardiopatia hipertensivă reprezintă un spectru larg de condiţii patologice, începând cu remodelarea şi hipertrofia ventriculară stângă asimptomatică, asocierea bolii aterosclerotice coronariene, afectarea microcirculaţiei coronariene, ce vor genera în timp manifestări clinice de insuficienţă cardiacă atât cu FEVS conservată, cât şi cu dilataţie, disfuncţie sistolică, atunci când se asociază afectarea avansată coronariană.

Hipertrofia ventriculară stângă apare ca o modificare adaptativă la creşterea tensiunii sistolice parietale ventriculare stângi; stimularea excesivă neurohormonală produce în timp creşterea matricei extracelulare (fibroză), disfuncţie miocitară, alterarea microcirculaţiei cu ischemie miocardică consecutivă, chiar în absenţa afectării arterelor coronare epicardice. Hipertrofia ventriculară stângă se asociază în timp cu alterarea proprietăţilor diastolice ale miocardului şi camerei ventriculare stângi (disfuncţie diastolică ventriculară stângă), creşterea progresivă a presiunilor de umplere stângi, dilataţie atrială stângă şi în final apariţia manifestărilor clinice de insuficienţă cardiacă. Dilataţia şi disfuncţia sistolică ventriculară stângă apar în faze avansate de boală.

Etiopatogenie

Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă ca o alterare a funcţiei cardiace care apare după un eveniment iniţial, ce poate fi unul acut, cum este infarctul miocardic acut soldat cu pierdere de miocite, sau poate fi un proces cronic, ca în încărcările de presiune sau volum; în unele situaţii, substratul alterării progresive a funcţiei cardiace este o afectiune genetică. Alterarea funcţiei de pompă cardiacă este asimptomatică pentru perioade variabile de timp, mai ales în absenţa unui eveniment acut iniţial; intervenţia mecanismelor compensatorii este una din explicaţii. Odată ce evoluţia progresează către boala simptomatică, activarea mecanismelor compensatorii conduce la lezarea miocardică cunoscută ca remodelare ventriculară, ce este suficientă să conducă la progresia bolii independent de statusul neurohormonal al pacientului[3].

Modificări neurohormonale:

- creşterea activităţii simpatoadrenergice, activarea sistemului renină-angiotensină, creşterea nivelului de endotelină, creşterea nivelului de ANP/BNP, activarea citokinelor.

Disfuncţia endotelială:

- vasoconstricţie, NOS/ROS, citokine.

Remodelarea ventriculară:

- hipertrofie, apoptoză, fibroză, NOS/ROS, scăderea contractilităţii miocardice.

Toate aceste mecanisme compensatorii (remodelarea ventriculară, activarea neurohormonală, disfuncţia endotelială) conduc în final la apariţia manifestărilor clinice de insuficienţă cardiacă.

Activarea sistemului nervos simpatic

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, contrar a ceea ce se întâmplă în condiţii fiziologice, stimularea inhibitorie de la mecanoreceptori scade, în timp ce impulsurile excitatorii de la chemoreceptorii periferici nonbaroreflexori şi de la metaboloreceptorii musculari se intensifică[3]. Creşterea tonusului simpatic se asociază cu nivele plasmatice crescute de norepinefrină şi concentraţii scăzute în miocard; nivelul de norepinefrină plasmatică se asociază cu rata mortalităţii în insuficienţa cardiacă. Stimularea simpatoadrenergică creşte frecvenţa cardiacă şi forţa contractilă, rezultând în creşterea debitului cardiac. Stimularea alfa-adrenergică creşte moderat contractilitatea, ameliorează relaxarea diastolică şi determină vasoconstricţie periferică, dar creşte şi consumul miocardic de oxigen, cu precipitarea ischemiei miocardice şi a aritmiilor ventriculare. Concomitent există o scădere a tonusului vaga!, asociată cu reducerea nivelelor de oxid nitric (NO), intensificarea inflamaţiei şi remodelării ventriculare[3].

Activarea sistemului renină-angiotensină

Activarea SRA se produce mai târziu comparativ cu stimularea simpatoadrenergică şi este declanşată de reducerea perfuziei renale,

reducerea sodiului filtrat glomerular, care ajunge la macula densa în tubul contort distal şi stimularea simpatică renală, rezultând în creşterea eliberării de renină din aparatul juxtaglomerular. Renina activează angiotensinogenul prin clivarea unei secvenţe de 4 aminoacizi pentru a forma angiotensina I. Enzima de conversie a angiotensinei I (ACE) clivează încă 2 aminoacizi din angiotensina I pentru a genera angiotensina II. Majoritatea ACE se găseşte în ţesuturi (90%). ATII are efecte critice în menţinerea homeostaziei circulatorii pe termen scurt. Efectele ATII sunt maladaptative, conducând la fibroză în cord, rinichi şi alte organe[3]. ATll poate agrava activarea neurohormonală prin creşterea eliberării de norepinefrină din terminaţiile simpatice şi prin intensificarea eliberării de aldosteron din suprarenale, cu stimularea producerii de fibroză şi hipertrofie în miocard şi vase, stimulând rigidizarea ventriculară, disfuncţia endotelială, disfuncţia baroreceptorilor şi inhibiţia preluării de norepinefrină, toate conducând la agravarea insuficienţei cardiace[3].

Alterările neurohormonale şi funcţia renală

Odată cu progresia insuficienţei cardiace şi reducerea debitului cardiac se produce expansiunea volemică prin retenţie hidrosalină, rinichiul fiind afectat secundar. Mecanismele expansiunii volemice sunt complexe şi implică activarea sistemului nervos simpatic, activarea sistemului renină-angiotensină, reducerea presiunii de perfuzie renală şi a responsivităţii renale la peptidele natriuretice. Vasoconstricţia arterială renală mediată simpatic este iniţiată prin stimularea baroreceptorilor din ventriculul stâng, arcul aortic, sinusul carotidian şi arteriolele aferente renale ca răspuns la scăderea debitului cardiac şi redistribuţia volumului circulant; stimularea simpatică renală produce şi eliberarea nonosmotică de arginin-vasopresină, care agravează retenţia hidrică şi creşterea producţiei de endotelină. Renina şi angiotensina II stimulate prin activare simpatică renală produc retenţie de sodiu şi apă prin mecanisme multiple şi activează producţia de aldosteron, care creşte reabsorbţia sodiului la nivelul tubilor distali renali.

Arginin-vasopresina este eliberată prin mecanism nonosmotic din glanda pituitară, stimulează receptorii V2 aflaţi în celulele epiteliale tubulare renale şi exercită efect antidiuretic, fiind responsabilă de hiponatremia severă din formele avansate de insuficienţă cardiacă. Vaptanii (tolvaptan) au ca efect terapeutic blocarea receptorilor AVP şi corecţia promptă a retenţiei hidrosaline şi a hiponatremiei.

Congestia venoasă sistemică determină creşterea presiunii venoase renale cu lezare tubulară şi interstiţială şi fibroză[3].

În evoluţia insuficienţei cardiace apar o serie de mecanisme care au rol de contracarare a efectelor adverse ale neurohormonilor vasoconstrictori; cresc nivelele de PGI2, cu efect vasodilatator; de PGE2, cu efect vasodilatator şi natriuretic şi peptidele natriuretice ANP şi BNP, ca răspuns la creşterea tensiunii parietale ventriculare. Efectul de contracarare a retenţiei de apă şi sodiu la nivel renal apare însă plafonat în insuficienţa cardiacă avansată, posibil prin creşterea presiunilor intrarenale, reducerea receptorilor, forme alterate de peptide natriuretice, iar efectul activării sistemului renină-angiotensină rămâne prevalent[3]. Stimularea terapeutică a peptidelor natriuretice (sacubitril/valsartan) este un instrument eficace în insuficienţa cardiacă3.

Oxidul nitric (NO) produs de NO-sintaza endotelială determină vasodilataţie via activarea cGMP; efectul vasodilatator al NO este de asemenea plafonat în insuficienţa cardiacă avansată.

La nivel miocardic NO modulează activitatea canalelor de calciu şi a pompei de calciu SERCA, reticulului sarcoplasmic, receptorului ryanodinic, exercitând efecte complexe asupra metabolismului miocitar. Oxidul nitric participă şi la metabolismul mitocondrial; diferite isoforme de NO-sintază sunt implicate şi în procesul de remodelare ventriculară. În insuficienţa cardiacă există o creştere a producţiei de radicali liberi şi o scădere a sintezei de NO

(dezechilibru nitroso-redox) ce contribuie la progresia insuficienţei cardiace şi reducerea efectelor vasodilatatoare periferice[3].

Bradikinina -kinină vasodilatatoare ce are rol modulator al tonusului vascular în insuficienţa cardiacă; este metabolizată de ACE şi de neprylisină, a caror inhibiţie terapeutică (ACEI, sacubitril) are efecte benefice prin creşterea nivelului de bradikinină circulantă.

Adipokinele -proteine produse în adipocite; sunt implicate în diferite procese patologice miocardice; leptina are consecinţe în remodelarea ventriculară, fiind implicată în apoptoza şi hipertrofia miocitară. Adiponectina, care are expresie şi în miocard, are efecte favorabile asupra remodelării ventriculare[3].

Mediatorii inflamaţiei - cytokine pro-inflamatoare - TNFa, IL-IP, IL-6 acţionează asupra unor receptori denumiţi „toll-like" şi „NOD-like"; au rol reparator tisular în condiţii fiziologice, dar persistenţa pe termen lung a nivelelor crescute ale citokinelor pro-inflamatorii determină alterarea structurii miocitare si a matricei interstiţiale, inducând creşterea str - sului oxidativ, hipertrofie miocitară, apoptoză şi necroză cu pierderea de masă celulară, scăderea forţei contractile, fibroză[3].

Remodelarea ventriculară

Progresia insuficienţei cardiace nu poate fi explicată doar prin intervenţia mecanismelor neurohormonale; antagonizarea terapeutică a acestor mecanisme reduce, dar nu reversează evoluţia bolii. Remodelarea ventriculară stângă este procesul care conduce în mod direct către deteriorarea funcţiei ventriculare şi progresia insuficienţei cardiace.

Procesele implicate în remodelarea ventriculară includ:

• Modificări miocardice (pierdere miocitară prin apoptoză, necroză miocitară şi autofagie, alterări ale matricei extracelulare cu degradare şi fibroză);

• Alterări în biologia miocitară (cuplarea excitaţiei cu contracţia, expresia de gene fetale pentru lanţurile grele de miozină, desensibilizarea la stimularea betaadrenergică, miocitoliză, hipertrofie, modificări ale proteinelor citoskeletonului);

• Modificări ale geometriei camerei ventriculare stângi (dilataţie, sfericizare, subţierea pereţilor ventriculari, incompetenţa valvulară mitrală)[3];

Susceptibilitatea genetică intervine în mai multe procese ale remodelării, influenţând severitatea dilataţiei şi progresia spre insuficienţa cardiacă.

Remodelarea ventriculară stângă creează dezavantaje mecanice care contribuie la deteriorarea în spirală a funcţiei ventriculare: creşterea tensiunii parietale cu creştera consumului miocardic de oxigen, hipoperfuzie subendocardică episodică, regurgitare mitrală funcţională prin alterarea geometriei aparatului valvular, supraîncărcare hemodinamică, inducerea maladaptativă provocată de tensiunea parietală crescută a programelor de transducţie genică[3].

Reversibilitatea remodelării ventriculare stângi

Studiile clinice care au dovedit ameliorarea prognostică în insuficienţa cardiacă prin terapii farmacologice sau implantare de dispozitive (ACEI, betablocante, resincronizare, dispozitive de asistenţă ventriculară) au demonstrat şi regresia dilataţiei şi disfuncţiei ventriculare stângi, cu modificarea structurii miocardice şi revenirea mecanicii ventriculare pe o relaţie presiune-volum telediastolice mai apropiate de normal (reducerea presiunilor de umplere şi a tensiunii parietale ventriculare). În literatură, acest proces este denumit *remodelare inversă,* sau *recuperare miocardică („ recovery ");* deşi procesele nu sunt identice, remodelarea inversă implicând reversarea perturbărilor celulare, miocardice şi anatomice sub efectul tratamentului, în timp ce *recuperarea* sau *remisiunea miocardică* semnnifică normalizarea tuturor anomaliilor celulare, biochimice, mecanice, cu evoluţie ulterioară fără insuficienţă cardiacă[3].

Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng

Forţa contractilă a miocardului este generată de interacţiunea proteinelor contractile sar-

comerice, actina şi miozina, ce urmează procesului de depolarizare electrică a membranei miocitare. Formarea punţilor acto-miozinice şi dezvoltarea forţei contractile poate fi influenţată de mutaţii ale proteinelor contractile şi de alterări posttranslaţionale, demonstrate în diferite forme de cardiomiopatii dilatative idiopatice, dar şi în cardiomiopatiile hipertrofice. Mutaţii ale titinei sunt frecvent implicate în disfuncţia sistolică din cardiomiopatiile dilatative; fosforilarea troponinei, tropomiozinei, lanţurilor uşoare de miozină, titinei şi proteinei C legate de miozină (MyBP-C) ce alterează contractilitatea. Fosforilarea troponinei I şi T modulează sensibilitatea miofilamentelor la calciu, iar fosforilarea MyBP-C este necesară pentru stimularea beta-adrenergică a contractilităţii. Lezarea ischemică a miocardului se asociază cu clivarea troponinei 1 şi MyPB-C şi apariţia disfuncţiei contractile[2].

Disfuncţia sistolică se asociază şi cu mutaţii tip "loss-of-function" şi destructurarea proteinelor filamentoase ce cuplează sarcomerul de membrana celulară[2].

Alterarea homeostaziei ionilor de calciu este un alt mecanism important al disfuncţiei contractile, implicând canalele ionice, membranele plasmatice, proteinele plasmatice şi sistemul de depozitare ionică intracelulară reprezentat de reticulul sarcoplasmic; fluxul ionilor de calciu în şi din reticulul sarcoplasmic este reglat de fosfolamban printr-o pompă ATP-dependentă - SERCA, dar şi alte proteine sunt implicate. Activarea anormală a proteinokinazei Ca pare a fi implicată în defosforilarea phospholambanului şi alterarea contractilităţii. Eliberarea în exces de ioni de calciu din reticulul sarcoplasmic este frecventă în insuficienţa cardiacă şi se asociază cu activarea excesivă a receptorului rianodinic via fosforilare calciu-calmodulin-dependentă. Se produc oxidarea, nitrosilarea şi alte alterări ale proteinelor implicate în metabolismul calciului intracelular[2].

Disfuncţia diastolică ventriculară stângă

Funcţia diastolică normală permite umplerea adecvată ventriculară fără creştere semnificativă a presiunilor, atât la efort, cât şi în repaus; relaxarea ventriculară începe la sfârşitul contracţiei sistolice şi se asociază cu o scădere rapidă a presiunii intraventriculare, pe măsură ce ventriculul se destinde, generând un gradient de presiune între ventriculul stâng şi atriul stâng, ce creează un efect de sucţiune, cu deschiderea valvei mitrale şi umplerea rapidă ventriculară din prima parte a diastolei, completată de umplerea activă produsă de sistola atrială. După sistola atrială, relaxarea atrială reduce presiunea intraatrială stângă sub nivelul presiunii telediastolice ventriculare stângi şi iniţiază închiderea valvei mitrale, completată după debutul contracţiei sistolice ventriculare stângi.

Alterarea relaxării miocardului ventricular (dependentă de mecanisme consumatoare de energie pentru recaptarea calciului citosolic în reticulul sarcoplasmic şi desfacerea legăturilor între filamentele de actină şi miozină miocitare) determină prelungirea timpului de umplere pasivă, protodiastolică a ventriculului stâng, care nu mai este determinată de efectul de sucţiune produs de relaxarea rapidă ventriculară, ci se datorează creşterii de presiune din atriul stâng, ce împinge masa de sânge în ventricul. Sistola atrială devine foarte importantă pentru umplerea ventriculară, în prezenţa alterării relaxării ventriculare. Pe măsura alterării progresive a relaxării ventriculare, presiunea din atriul stâng creşte şi în repaus, iar contracţia sistolică atrială creşte şi presiunea în venele pulmonare.

Remodelarea ventriculară stângă modifică prin hipertrofie, dilataţie, fibroză proprietăţile elastice ale miocardului şi ale camerei ventriculare, producând rigidizarea şi creşterea presiunilor de umplere la sfârşitul diastolei, după contracţia atrială. Creşterea presiunilor de umplere se repercută pe presiunile din venele pulmonare, apoi din patul capilar pulmonar, apare

iniţial la efort, apoi, prin progresia bolii, apare şi în repaus şi reprezintă substratul simptomelor majore-dispneea de efort şi repaus; creşterea presiunilor de umplere este anomalia majoră care apare atât când FEVS este conservată, cât şi în prezenţa disfuncţiei sistolice ventriculare stângi.

Noţiunea de disfuncţie diastolică se referă deci la o anomalie a relaxării, distensibilităţii, umplerii ventriculare stângi care este prezentă în toate formele de insuficienţă cardiacă, independent de FEVS conservată, sau deprimată, sau de prezenţa sau absenţa simptomelor[2].

Disfuncţia diastolică poate fi evaluată invaziv, la cateterismul ventricular stâng prin determinarea relaţiei presiune-volum telediastolice, care este o relaţie non-lineară şi defineşte proprietăţile fizice pasive ale camerei ventriculare stângi, cu miocardul în stare de relaxare.

Evaluarea non-invazivă a disfuncţiei diastolice ventriculare stângi: ecocardiografia oferă posibilitatea evaluării remodelării structurale şi funcţionale şi este cel mai frecvent utilizată pentru diagnosticul disfuncţiei diastolice. Profilul Doppler al fluxului diastolic transmitral, fluxul în venele pulmonare, dimensiunile atriului stâng, examenul Doppler tisular şi raportul E/e' mai mare ca 15 estimează disfuncţia diastolică severă şi presiuni crescute de umplere ventriculară stângă; totuşi valori reduse ale E/e' nu pot exclude disfuncţia diastolică în anumite condiţii, când presiunile de umplere cresc doar la efort, iar evaluarea remodelării atriale stângi şi ventriculare stângi şi cuantificarea hipertrofiei ventriculare sunt sugestive pentru prezenţa disfuncţiei diastolice[2].

Particularităţile pacienţilor cu insuficienţă cardiacă în HFrEF, HFpEF şi HF „mid-range"EF

Majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă au anomalii structurale şi funcţionale ventriculare stângi, dar spectrul acestor anomalii este foarte variabil, de la dimensiuni normale şi fracţie de ejecţie conservată, până la deprimare severă a contractilităţii, trecând prin categoria definită de ESC ca HF "midrange" EF, cu FEVS între 41-50%. Anomaliile funcţiei sistolice şi diastolice se regăsesc la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, independent de valoarea FEVS. FEVS este considerată în continuare un parametru important pentru clasificarea insuficienţei cardiace, deoarece se asociază cu particularităţi demografice, de comorbidităţi şi răspuns terapeutic diferite în HFrEF faţă de HFpEF[2].

Astfel, în registrele europene de insuficienţă cardiacă HFrEF reprezintă 56-60% din pacienţi, HFpEF reprezintă 16-23%, iar HFmrEF reprezintă 17-25%; în registrele din Statele Unite, HFpEF reprezintă 46% din pacienţii cu insuficienţă cardiacă[2].

Pacienţii cu HFrEF sunt mai frecvent bărbaţi, cu vârstă mai redusă, boală cardiacă ischemică, istoric de infarct miocardic, în timp ce pacienţii cu HFpEF sunt mai frecvent femei, au vârsta mai înaintată, hipertensiune arterială, revascularizare miocardică şi comorbidităţi extracardiace: obezitate, boală pulmonară, afecţiuni hepatice, boală renală, anomalii metabolice.

HFpEF şi HFrEF au modificări structurale şi ultrastructurale diferite, iar profilul biomarkerilor nu este similar (niveluri mai reduse ale hs-troponinei, ca expresie a lezării mai reduse miocitare, NT-proBNP mai redus exprimând stres hemodinamic mai mic în HFpEF datorită hipertrofiei şi remodelării concentrice, faţă de HFrEF cu remodelare excentrică şi dilataţie), sugerând fenotipuri cu origini distincte ale celor două tipuri de insuficienţă cardiacă; HFpEF pare astfel asociată cu inflamaţia sistemică, ce afectează concomitent şi alte organe, justificând ipoteza originii extracardiace a acestui tip de insuficienţă cardiacă, în contrast cu originea cardiacă a HFrEF[4].

O nouă paradigmă fiziopatologică consideră că HFpEF reprezintă o suferinţă sistemică, caracterizată prin inflamaţie sistemică, disfuncţie endotelială în microcirculaţia coronariană ce determină infiltrarea cu macrofage, transformarea fibroblaştilor în miofibroblaşti şi apariţia fibrozei interstiţiale; statusul proinfla-

mator determină celulele endoteliale din microcirculaţie să producă specii reactive de oxigen, ce reduc sinteza de oxid nitric rezultând hipertrofie şi creşterea rigidităţii miocardului cu alterarea funcţiei diastolice ventriculare stângi4.

HFpEF reprezintă un sindrom clinic complex şi heterogen, în care se asociază multiple anomalii cardiace şi vasculare, factori de risc şi comorbidităţi extracardiace, făcând-o dificil de definit; disfuncţia diastolică reprezintă anomalia principală, dar o multitudine de alte mecanisme contribuie la apariţia insuficienţei cardiace: disfuncţia sistolică, rigidizarea ventriculo-vasculară, alterarea rezervei vasodilatatoare, disfuncţia cronotropă, hipertensiunea pulmonară, disfuncţia ventriculară dreaptă, rarefacţia capilară şi disfuncţia musculară scheletică, boala coronariană, fibrilaţia atrială2.

Pacienţii cu HFmrEF sunt asemănători ca profil cu cei cu HFrEF, dar au dilataţie mai puţin severă de atriu şi ventricul stâng.

EVALUAREA PACIENŢILOR

Semne şi simptome

Dispneea iniţial de efort, apoi de repaus, dispneea paroxistică nocturnă şi dispneea cu ortopnee sunt manifestări specifice de insuficienţă cardiacă, dar diagnosticul diferenţial cu dispneea de cauză pulmonară poate fi dificil la pacienţii cu patologie pulmonară asociată.

Prezenţa turgescenţei venoase jugulare, a unui impuls apexian deplasat spre stânga, a galopului protodiastolic, a ralurilor de stază pulmonară, sau refluxul hepatojugular, sunt semne clinice tipice, dar pot fi greu de detectat la pacienţii obezi, sau care se agravează sub tratament preexistent pentru insuficienţă cardiacă; monitorizarea atentă a semnelor de congestie este importantă pentru eficacitatea terapiei, persistenţa semnelor de congestie sub tratament având prognostic prost şi fiind factor de risc pentru respitalizare 1.

Simptome mai puţin specifice sunt tusea nocturnă, wheezing, confuzia, depresia, ameţelile, sincopa, bendopneea (dispneea în poziţie aplecată).

Semne clinice mai puţin specifice sunt şi creşterea ponderală rapidă (retenţie hidrică), caşexia, suflurile cardiace, edemele periferice, crepitaţiile pulmonare, colecţii pleurale, tahicardia, respiraţia Cheyne-Stokes, ascita, hepatomegalia, oliguria 1•

Istoricul amănunţit permite deseori identificarea etiologiei insuficienţei cardiace, rapiditatea agravării simptomelor şi factorii precipitanţi (infecţii, aritmii, control incomplet al bolii hipertensive, nerespectarea recomandărilor terapeutice).

Explorarea paraclinică

Electrocardiograma, ecocardiografia şi **peptidele natriuretice** BNP şi NT-proBNP sunt utile în triajul iniţial al pacienţilor cu dispnee; valori crescute ale BNP >100 pg/ml şi NT-proBNP >300 pg/ml în context acut sunt sugestive pentru insuficienţa cardiacă drept cauză a simptomelor, cu menţiunea că insuficienţa renală, vârsta avansată, fibrilaţia atrială şi alte condiţii patologice se pot asocia cu valori crescute ale peptidelor natriuretice; valori normale ale peptidelor natriuretice au valoare predictivă negativă înaltă pentru a exclude insuficienţa cardiacă drept cauză a simptomelor 1•

Electrocardiograma anormală creşte probabilitatea insuficienţei cardiace (prezenţa aspectului de necroză miocardică, aritmii, tulburări de conducere şi alte anomalii), fără a fi specifice, dar ECG strict normală îndepărtează diagnosticul de insuficienţă cardiacă şi se recomandă de rutină pentru excluderea diagnosticului.

Ecocardiografia este metoda principală în diagnosticul insuficienţei cardiace, evidenţiind anomalii structurale cardiace (hipertrofie/dilataţie de cavităţi, alterarea funcţiei sistolice, prezenţa disfuncţiei diastolice, anomalii valvulare, anomalii congenitale, estimarea presiunilor de umplere stângi, a presiunii arteriale pulmonare, prezenţa patologiei pericardice, estimarea congestiei pulmonare).

Algoritm de diagnostic în suspiciunea de insuficienţă cardiacă [1].

Pacientul suspect de insuficienţă cardiacă în condiţii non-acute va fi examinat pentru prezenţa istoricului de afecţiuni cardiovasculare, de semne şi simptome sugestive şi se va face examen ECG; dacă este prezent cel puţin un element clinic anormal, se determină peptidele natriuretice (BNP >35pg/ml, NT-proBNP >125pg/ml în condiţii non-acute); valori normale ale acestora exclud diagnosticul de insuficienţă cardiacă. Examenul ecocardiografic se indică pacienţilor cu semne clinice sugestive de insuficienţă cardiacă şi valori anormale ale peptidelor natriuretice. Măsurarea fracţiei de ejecţie ventriculare stângi permite clasificarea insuficienţei cardiace în unul din cele trei tipuri: HFpEF, HFrEF, HFmrEF; studiul parametrilor Doppler tisular permite evidenţierea disfuncţiei sistolice subclinice[7].

Diagnosticul de HFpEF se formulează în prezenţa:

- semnelor clinice de insuficienţă cardiacă, valori crescute ale peptidelor natriuretice, FEVS >50% (40-49% pentru HFmrEF), anomalii structurale şi prezenţa disfuncţiei diastolice la examenul ecocardiografic, test ecocardiografic la efort pentru măsurarea E/e' sau determinarea invazivă a presiunilor crescute de umplere, dacă diagnosticul de HFpEF este incert.

Caracteristicile ecocardiografice ale pacienţilor înrolaţi în studiul PARAGON-HF au fost prezenţa disfuncţiei diastolice, dilataţiei de atriu stâng, a hipertensiunii arteriale pulmonare; hipertrofia ventriculară stângă, presiunile crescute de umplere în cavităţile stângi şi drepte şi dilataţia ventriculară dreaptă au fost predictori independenţi pentru spitalizări pentru insuficienţa cardiacă şi deces cardiovascular. Diferenţele ecocardiografice între studiile cu HFpEF în ciuda ratei similare de evenimente cardiovasculare demonstrează heterogenitatea acestui sindrom[5, 7].

Diagnosticul HFpEF în prezenţa fibrilaţiei atriale este dificil; FA poate creşte peptidele natriuretice, aria atriului stâng este crescută, iar parametrii de disfuncţie diastolică mai greu de evaluat.

Ecocardiografia de stres (farmacologic, efort) se recomandă pentru evaluarea ischemiei inductibile şi a viabilităţii miocardice şi pentru evaluarea unor valvulopatii (insuficienţa mitrală funcţională, stenoza aortică cu flux redus şi gradient mic).

Ecocardiografia transesofagiană se recomandă pentru suspiciunea de endocardită, disecţie aortică, clarificarea mecanismului unor valvulopatii, caracterizare corectă a malformaţiilor congenitale.

Rezonanţa magnetică cardiacă reprezintă standardul de aur pentru măsurarea volumelor şi fracţiei de ejecţie ventriculare stângi şi drepte. Priza tardivă de contrast (gadoliniu) evidenţiază prezenţa fibrozei miocardice, diagnosticul diferenţial între fibroza cicatriceală post-infarct miocardic şi alte tipuri de fibroză - post-miocarditic şi caracterizarea tisulară în miocardite şi cardiomiopatii; permite evaluarea miocardului viabil la pacienţii coronarieni cu insuficienţă cardiacă şi stabilirea indicaţiei de revascularizare. Costurile, disponibilitatea limitată, expertiza examinatorilor şi contraindicaţia contrastului paramagnetic în boala renală avansată limitează utilizarea clinică a acestei tehnici imagistice[1].

Scintigrafia miocardică de perfuzie (SPECT) oferă informaţii privind volumele şi funcţia cardiacă, infarctul miocardic secelar (util la pacienţi cu BRS major pe ECG), ischemia inductibilă la efort.

Examenul CT cardiac recomandat pentru pacienţii cu probabilitate redusă de boală coronariană, având valoare predictivă negativă înaltă pentru etiologia ischemică coronariană a insuficienţei cardiace [1].

Radiografia toracică se recomandă pentru a exclude alte patologii responsabile de dispnee.

Angiografia coronariană invazivă este recomandată pacienţilor cu insuficienţă car-

diacă cu debut recent, pacienţilor cu disfuncţie sistolică pentru diagnosticul şi extensia bolii coronariene, pentru stabilirea indicaţiei de revascularizare, pacienţilor cu angină refractară, aritmii ventriculare simptomatice şi stop cardiorespirator resuscitat I, 6

Reevaluarea imagistică non-invazivă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă este recomandată:

- în prezenţa agravării insuficienţei cardiace, incluzând episoadele de insuficienţă cardiacă acută, sau alte evenimente acute cardiovasculare, pacienţilor care primesc terapie farmacologică maximală, înainte de decizia de implantare de dispozitive (defibrilator implantabil, resincronizare), pacienţilor expuşi la terapii cu potenţial toxic miocardic (citostatice)

Cateterismul cordului drept se recomandă pentru evaluarea înainte de transplantul cardiac, sau implantarea de asistenţă ventriculară, pentru confirmarea şi evaluarea reversibilităţii hipertensiunii arteriale pulmonare diagnosticate ecocardiografic, înainte de corecţia chirurgicală şi a anomaliilor structurale sau valvulare şi la pacienţii care rămân sever simptomatici deşi primesc terapia standard.

Biopsia endomiocardică se recomandă pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu debut recent, rapid progresivă sub terapie standard, dacă există posibilitatea confirmării unui diagnostic specific cu terapie eficientă.

Explorarea biologică se recomandă pentru detectarea unor anomalii metabolice ce pot agrava insuficienţa cardiacă, sau interferă cu strategiile terapeutice (HLG, glicemie, HbA lc, uree, creatinină, ionogramă, ALT, AST, bilirubină, GGT, TSH, feritină).

Testarea genetică se justifică în prezenţa unor cardiomiopatii în care prevalenţa mutaţiilor genetice detectabile este suficient de mare: cardiomiopatia hipertrofică, displazia aritmogenică de ventricul drept, cardiomiopatia dilatativă; unele cardiomiopatii restrictive, noncompactarea ventriculară stângă, pentru diagnostic, prognostic şi consiliere[1] •

BIBLIOGRAFIE

1. The task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of The European Society of Cardiology (ESC): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment af acute and chronic heart failure; European Heart Journal 2016, 37, 20129-2200.
2. Felker GM, Mann DL. Heart Failure. A Companion to Braunwald' s Heart Disease, ELSEVIER 2020.
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, ELSEVIER 2019.
4. Shah AM, Kitzman DW, Borlaug GA, et al.: Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. Circulation. 134 (I):73-90 2016.
5. Shah AM, Cikes M et al. P Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved laft ventricular ejection fraction. J Am Col Cardio] 2019;74:2958-73.
6. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromed of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal (2019) 00: I-71.
7. Lancelotti P, Zamorano JL, Habib G, Badano L. The EACVI Textbook of Echocardiography. Oxford University Press. 2017.

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE CU FUNCȚIE SISTOLICĂ REDUSĂ

Fiind un sindrom cu numeroase faţete, insuficienţa cardiacă cronică cuprinde toate categoriile de tratament - tratament igieno-dietetic şi de stil de viaţă, medicametos, intervenţional, chirurgical, balneo-fizio-terapic şi de prevenţie.

Cum s-a arătat, Ghidul European de Insuficienţă Cardiacă 2016 a împărţit insuficienţa cardiacă cronică (ICC) în trei categorii - ICC cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FE) păstrată (ICC FEp), cu FE moderat afectată (Fem) şi cu FE redusă (ICC FEr). În cele de mai jos ne vom referi la **tratamentul JCC FEr.** Pentru ICC FEp şi ICC FEm vom menţiona tratamentul într-un subcapitol separat.

Tratamentul igieno-dietetic şi de stil de viaţă

Bolnavii trebuie convinşi că, pentru a menţine în echilibru o inimă care are resurse limitate pentru a întreţine debitul cardiac şi deci viaţa, este necesar ca organismul să se găsească el însuşi într-un permanent echilibru.

Greutatea corporală trebuie echilibrată către un nivel optim. Corpul obez solicită evident inima în a furniza un debit crescut. Regula generală este deci a-i îndemna pe pacienţi să-şi reducă greutatea excesivă. Nu trebuie totuşi să uităm că formele cele mai severe de ICC sfârşesc cu caşexie. Dacă se ajunge în acea parte a spectrului ponderal, o dietă echilibrată şi hipercalorică trebuie recomandată.

Dieta trebuie în principiu să includă, pe lângă aportul caloric adecvat greutăţii, o restricţie de sare şi, uneori, o restricţie de apă.

În principiu se permit maxim 2 g de sare pe zi şi, în cazuri mai puţin avansate, 3 g pe zi. Cum este dificil de a cântări "sarea din bucate", se recomandă a nu se adăuga sare la mâncarea gătită şi a se evita consumul de alimente conservate, inclusiv salamuri şi brânzeturi sărate. Substituenţii denumiţi generic "sare medicinală" conţin potasiu. Aceştia trebuie recomandaţi cu restricţie la bolnavii cu afectare renală.

Restricţiile de lichide (apă) se aplică formelor avansate de ICC (clasele NYHA 3 şi 4) şi în caz de hiponatremie indusă de diuretice. În aceste cazuri nu se vor depăşi 1,5 - 2 l de lichide pe 24 h.

Alcoolul este proscris în caz de cardiomiopatie dilatativă etanolică şi trebuie consiliat a se consuma cu mare moderaţie în alte cazuri.

Activitatea fizică trebuie recomandată insistent, dar cu precauţiile care sunt dictate de gradul ICC şi de etiologie. Imobilizarea la pat se face doar în momente de acutizare. În rest, activitatea fizică trebuie să fie permanentă şi dozată după protocoale special elaborate de medicii de recuperare. Muşchii în activitate refac echilibrul hormonal şi, în anumite condiţii, sunt singurii care inactivează citokine agresive pe endoteliu.

Activitatea sexuală trebuie permisă, dar cu educaţie spre moderaţie către ambii parteneri.

Fumatul se interzice categoric în caz de cardiopatie ischemică şi se descurajează drastic pentru multiplele sale acţiuni nocive nu doar pe plămâni şi pe vase, dar şi pe alte organe.

Depresia trebuie atacată cu toată seriozitatea, fiind un factor nociv important pe termen mediu. Însuşi cardiologul sau medicul de familie trebuie să atragă atenţia că bolnavul are în faţă mulţi ani de trăit, că activitatea intelectuală rămâne intactă şi că se poate face oricând un program de activitate variată atât de muncă, cât şi de relaxare. În cazuri mai severe adresarea la psihiatru nu trebuie întârziată.

Medicamente adverse prezenţei ICC trebuie cunoscute în mod general şi discutate în mod individual cu medicul. În general sunt contraindicate antiinflamatoare steroidiene şi nonsteroidiene, unele calciu-blocante, antiaritmice de clasa 1, antidepresive triciclice şi altele.

Tratamentul medicamentos

Acesta include medicamente patogenice, dovedite că prelungesc viaţa sau reduc evenimentele cardiovasculare majore (ECM), medicamente cu rol fiziopatologic, care atacă un mecanism al bolii şi medicamente simptomatice. Având în vedere că ICC este un sindrom cu multiple etiologii, un rol major în tratament îl au terapiile cu direcţie etiotropă, care, încercând să corecteze cauza, pot ajunge chiar să vindece insuficienţa cardiacă.

Tratamente patogenice, fiziopatologice şi auxiliare

Acestea includ inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), beta-blocante, antialdosteronice, inhibitori ai neprilizinei (combinaţi cu valsartan) - aceste patru categorii de medicamente având dovezi robuste de reducere a mortalităţii cardiovasculare şi de reducere a accidentelor majore în insuficienţa cardiacă congestivă (Tabelul I). La acestea se adaugă sartani, ivabradina, corectarea deficitului de fier şi, într-o oarecare măsură, digoxinul.

sunt considerate că pot reduce mortalitatea cardiovasculară în ICC cronică şi reduc evenimente adverse majore: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocantele, antagoniştii receptorilor de aldosteron, inhibitorii de neprilisină, ivabradina şi tratamentul deficitului de fier.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) constiuie o primă linie de tratament în ICC, alături de beta-blocante şi antialdosteronice. Acţiunea benefică a IECA în ICC este un efect de clasă. Există însă cinci membri ai familiei care au studii clinice ample

TABELUL I. **Tratamente medicamentoase în insuficienţa cardiacă cronică**

Reduc mortalitatea	Alte tratamente de primă intenţie	Tratamente de a doua intenţie	Tratamente auxiliare
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	Diureticele	Glicozizii digitalici	Tratamente antiaritmice
Beta-blocante	Ivabradina	Sartanii	Anticoagulare
Antagonişti ai receptorilor de aldosteron	Corectarea deficitului de fier	Vasodilatatoare directe	Antiplachetare
Inhibitorii de neprilisină (combinaţi cu valsartan)		Tolvaptanul ?	Statine
		Glitlozinele ?	

O categorie aparte de medicamente, cu mecanism de acţiune fiziopatologic, sunt diureticele. Ele nu sunt dovedite a prelungi viaţa pe termen lung, nici a reduce semnificativ accidentele majore, dar pe termen scurt au acţiune uneori vitală în momente de decompensare. Antialdosteronicele au şi ele oarecare acţiune diuretică, dar acţiunea lor majoră în ICC este cea antifibrotică. Tot cu acţiune fiziopatologică majoră se încadrează unele tonicardiace, dar ele sunt folosite mai amplu în IC acută.

Ca şi tratamente auxiliare foarte importante, atunci când există condiţiile etiopatogenice corespunzătoare, notăm antitromboticele, în frunte cu aspirina (în caz de aterotromboză), statinele (tot în aterotromboză asociată) şi amiodarona, pentru anumite aritmii.

Tratamente de primă linie

În ghidul european actual, din 20161 sunt menţionate şase categorii de medicamente care

dovedite cu efecte pozItlve majore pe termen lung (Tabelul 2). La aceste::t se adaugă perindoprilul, cu studii pozitive de mai mică anvergură în ICC. În marile studii clinice, tratamentul cu IECA în ICC a redus mortalitatea pe termen mediu şi lung cu 20-25%. Principala acţiune a IECA este de blocare a acţiunii nefavorabile a angiotensinei. În ICC sunt activate inacceptabil de mult şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron, şi cel simpatic şi blocarea fiecăruia din acestea are efecte benefice majore. Altă acţiune favorabilă a IECA ar fi cea de vasodilataţie sistemică, dar aceasta pare mai puţin importantă ca prima. Dozele principalelor medicamente din această clasă sunt trecute în Tabelul 3. IECA pot avea efecte secundare uneori redutabile; cea mai frecventă este tusea chinuitoare, care se poate adeseori ameliora schimbând medicamentul cu altul din

TABELUL 2. **Studii clinice mai importante în insuficienţa cardiacă cronică**

Clasa de medicamente	Medicamentul	Studii clinice
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	Captopril Enalapril Ramipril Perindopril Lisinopril Trandolapril	SAVE (după infarct) CONSENSUS, SOLVD AIRE (după infarct) PEP-CHF ATLAS TRACE (după infarct)
Beta-blocante	Metoprolol-succinat Carvedilol Bisoprolol Nebivolol	MERIT-HF COPERNICUS, COMET CIBIS SENJORS
Antialdosteronice	Spironolactona Eplerenona	RALES EPHESUS
Inhibitori de neprilisini	Sacubitril-Valsartan	ENTRESTO, PARADIGM-HF
Glicozizi digitalici	Digoxin	DJG
Antagonişti ai receptorilor de angiotensini	Valsartan Candesartan	Val-HeFT CHARM
Blocanţi ai canalului If	Ivabradină	SHIFT
Corectarea deficitului de fier	Carboximaltoza ferică	FAIR-HF, CONFIRM-HF

TABELUL 3. **Doze iniţiale şi doze ţintă ale principalelor medicamente folosite în insuficienţa cardiacă cronică**

Clasa	Medicamentul	Doza iniţială (mg/zi)	Doza ţintă (mg/zi)
Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei	Captopril Enalapril Ramipril Lisinopril Trandolapril Perindopril	6,25 x 3 2,5 x 2 2,5 2,5 0,5 2	100 x 3 20 x 2 20 35 4 8
Beta-blocante	Metoprolol-succinat Carvedilol Bisoprolol Nebivolol	12,5 3,125 x 2 1,25 1,25	200 50 x 2 10 10
Antialdosteronice	Spironolactonă Eplerenonă	25 25	50-100 50
Sartani	Valsartan Candesartan Losartan	40 x 2 4-8 25 x 2	160 x 2 32 50 x 3
Digitalice	Digoxin	0,0625	0,25
Blocanţi ai canalului If	Ivabradină	2 x 5	2 x 7,5
Corectare deficit fier	Carboximaltoza ferică	1000-1500 mg	1500-2000 mg
Inhibtori de neprilisină	Sacubitril-Valsartan	24/26	97/103
Diuretice	Furosemid Hidroclorotiazidă	20-40 25	240 şi peste 100

aceeaşi clasă. Dintre cele câteva IECA din farmacopee, în ICC cele mai folosite sunt ramipril, doză uzuală IO mg/zi, perindopril, doză uzuală 1O mg/zi şi enalapril, doza uzuală 2 x IO mg/zi. Niciodată nu se poate anticipa care din IECA nu dă tuse (sau dă tuse acceptabilă) la un anumit pacient. La mare nevoie IECA pot fi înlocuiţi cu sartani, la care tusea e foarte rară, dar acţiunile majore favorabile ale sartanilor în ICC sunt mai slabe decât ale IECA. Precauţiile principale în tratamentul cu IECA sunt retenţia azotată şi hiperkaliemia. De la K^+ 5 mEq/1 în sus şi de la creatinină de la 2,5 mg/dl în sus tratamentul trebuie întrerupt, după majoritatea autorilor, sau poate fi continuat, dar cu monitorizare strictă. Hipotensiunea, sub 80 mmHg maxima, constituie contraindicaţie, dar, în condiţii de ICC, hipotensiunea sub tratament cu IECA apare mai rar. O contraindicaţie absolută este angioedemul la IECA, dar şi acesta apare foarte rar. IECA au redus decesul cardiovascular cu 20-25%.

Beta-blocantele constiuie a doua clasă de medicamente cu efect pozitiv major în ICC. Ele blochează activitatea în exces a sistemului simpatic, mult crescută în JCC. Ca efect imediat catecolaminele cresc inotropismul şi măresc debitul cardiac şi prin tahicardie, crescând consumul de oxigen. De asemeni, pe termen mediu şi lung ele au efect net nefavorabil, favorizând citoliza unor miocite aflate şi aşa în suferinţă. Din aceste considerente blocarea acestor acţiuni nocive prin beta-blocante pare chiar mai eficientă în ICC decât cel cu IECA, în marile studii clinice mortalitatea cardiovasculară fiind redusă cu 30-35%. Pot fi administrate în toate clasele NYHA, cu efectele cele mai bune pentru clasele 2 şi 3. Se pare că tratamentul cu beta-blocante în ICC nu se încadrează într-un efect de clasă. Dintre membrii familiei, metoprololul, bisoprololul, carvedilolul si nebivololul au studii clinice majore care au dovedit efectul pozitiv major în ICC (Tabelul 2). Este de menţionat în mod special carvedilolul, care este considerat că, pe lângă acţiunea beta-I blocantă, comună tuturor celor 4 substanţe amintite mai sus, are şi acţiune beta-2 blocantă şi alfa-blocantă, fiind deci şi vasodilatator. El este de preferat în formele avansate de ICC. Beta-blocantele se dau în asociere şi cu IECA sau sartani, şi cu antialdosteronicele. Introducerea tratamentului trebuie făcută cu multă grijă şi monitorizată, pentru primele zile, de regulă în spital. Dozele minime de început pot fi dublate după 2-4 săptămâni, iar doza finală, de regulă cea din marile trialuri clinice, poate fi atinsă uneori după 2 luni sau mai târziu (Tabelul 3). Efectele secundare principale constau in agravarea congestiei sau hipotensiune prin scăderea debitului cardiac. Aceastea nu apar decât atunci când titrarea dozelor foarte mici iniţiale se face prea repede. Soluţia este reluarea titrării mai lent şi pornind de la doze mai mici. Dacă este necesară administrarea de inotrope, ele nu trebuie să fie din clasele beta-mimeticelor sau dopamină-dobutamină, antagonizate de beta-blocante, ci din clasele sensibilizatorilor de calciu (levosimendan, omecamtiv) sau inhibitorii de fosfodiesterază (milrinonă, amrinonă) - care nu sunt anatgonizaţi. Contraindicaţiile includ blocurile atrio-ventriculare de grad înalt (II-III) sau blocurile sino-atriale, când soluţia poate fi un pacemaker temporar, astmul bronşic cu bronhospasm accentuat (rar la oamenii mai în vârstă, care constutie cea mai mare parte a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă cronică) şi insuficienţa cardiacă acută. Bronşita cronică, la care domină inflamaţia şi nu bronhospasmul, nu constituie o contraindicaţie.

Antagoniştii receptorilor de aldosteron prezenţi în piaţă sunt spironolactona şi eplerenona. Ei constituie a treia categorie de medicamente la care este dovedită reducerea mortalităţii generale şi cardiovasculare în ICC. Dozele uzuale pentru fiecare dintre ele sunt 25-50 mg/zi (Tabelul 3) Acţiunea lor principală este cea antifibrotică. În mod secundar au şi uşoară acţiune diuretică. Principala problemă a acestei categorii este retenţia de potasiu, care se poate adăuga celei provocate de IECA.

De aceea asocierea acestor două categorii trebuie monitorizată cu mare atenţie şi ele nu pot fi administrate când există insuficienţă renală semnificativă, nici fiecare în parte, cu atât mai mult combinate. Limitele peste care, de regulă, ele nu trebuie administrate sunt K^+ peste 5 mEq/l sau creatinina peste 2,5 mg/dl. Spironolactona are ca efect secundar neplăcut ginecomastia dureroasă, situaţie în care se înlocuieşte cu eplerenonă. Antialdosteronicele au indicaţie formală la bolnavii cu ICC şi FE redusă. La cei cu FE moderat redusă sau normală există o discuţie care va fi reluată la capitolul respectiv. Spironolactona a redus mortalitatea cu 30%, iar eplerenona, în cazuri de ICC după infarct miocardic, a redus riscul de deces cu 15%.

Inhibitorii de neprilisină, intraţi mai de curând în rândul tratamentelor medicamentoase principale din ICC, constituie a patra categorie care este dovedită a reduce mortalitatea cardiovasculară şi generală în ICC. Neprilisina degradează peptidele natriuretice, în special BNP, ori este dovedit că BNP are rol în creşterea GMP ciclic, care blochează activitatea folositoare a hipercatecolaminemiei din ICC. După mai multe încercări, combinaţia inhibitorului de neprilisină - sacubitril - cu valsartan s-a dovedit cea mai reuşită şi, cum am precizat, are dovezi de reducere a mortalităţii cardiovasculare şi a evenimentelor cardiovasulare nedorite majore în ICC. Combinaţia a fost denumită prescurtat ARNI (inhibitor dual al receptorilor de Angiotensină I şi Neprilisină), iar doza maximă zilnică la care trebuie să se ajungă prin titrare progresivă este de Sacubitril 97 mg plus valsartan 103 mg (Tabelul 3). În afara unor eventuale rarisime cazuri de angioedem, nu există contraindicaţii, dar trebuie precauţie în hipotensiune. Indicatorul combinat - deces cardiovascular - spitalizare pentru ICC a fost redus cu 20%. Adminstrarea concomitentă de IECA la tratamentul cu neprilisin-valsartan este strict interzisă.

Cele patru categorii de medicamente enumerate până acum constituie categoria principală de medicamente care reduc mortalitatea în ICC. În afara acestora mai există cel puţin trei categorii de medicamente cu acţiune predominant fiziopatologică, dar care, de asemeni, reduc evenimentele majore adverse şi au indicaţie în ghiduri de clasă I: diureticele, fierul injectabil şi ivabradina.

Diureticele au acţiune fiziopatologică majoră, reducând congestia, în special pulmonară, dar şi congestia venoasă sistemică. Sunt patru categorii principale: diureticele de ansă, diureticele tiazidice, economizatoarele de potasiu şi antagoniştii aldosteronici. Ultima categorie a fost discutată la medicamentele de bază ce reduc mortalitatea pe termen lung, acolo acţionând ca antifibrotice şi prea puţin ca diuretice. Diureticele de ansă sunt cele mai performante ca diuretice, iar furosemidul se foloseşte tradiţional, de zeci de ani, atât în ICC acută cât şi în cea cronică. Dozele uzuale pleacă de la 20 mg iv sau 40 mg oral, iar o limită superioară nu există formal, fiind dictată de contextul clinic (Tabelul 3). Produce diureză abundentă şi instalată foarte rapid, de ordinul minutelor. Principalul efect secundar este hipokalif:mia. Torasemidul, mai rar prezent pe piaţă, este la fel de eficient ca diuretic, dar ar avea şi acţiune suplimentară favorabilă în cadrul dezordinii endocrine din sindromul de ICC. Diureticele tiazidice, cu reprezentant principal hidroclorotiazida, se adminstrează oral, doza standard 25 mg, cu efect diuretic redus. În afara hipokaliemiei, are precauţii de administrare în diabetul zaharat. Un medicament "tiazidic-like" - indapamidul, nu are indicaţie de administrare în ICC, dar, cum bolnavii cu ICC au deseori HTA asociată, unde indapamidul se administrează frecvent, este de reamintit că acesta poate produce o hiponatremie severă, cu manifestări neurologice grave. Economizatoarele de potasiu cele mai cunoscute sunt amiloridul şi triamterenul, mai rar folosite.

Un fenomen descris, dar nu foarte frecvent în practică este aşa numita "rezitenţă la trata-

mentul diuretic". În special diureticele de ansă îşi pot reduce sau chiar pierde (temporar) acţiunea diuretică. În fapt nu este vorba despre o tahifilaxie, ci pierderea condiţiilor ionice şi hidrice în care acestea pot acţiona. Prin diureza intensă produsă iniţial sodiul se diluează, iar nefronul distal are modificări adaptative, potenţate şi de sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) şi hipersimpaticotonia din ICC. Reabsorbţia de sodiu nu mai este, pentru un timp, contracarată. Apare, temporar, o antinatriureză[4]. Dintre soluţii amintim alternarea diureticelor de ansă cu cele tiazidice sau creşterea dozelor, care să contrabalanseze hemodiluţia.

Jvabradina este un medicament care se foloseşte numai în context de ritm sinusal, pentru a reduce frecvenţa cardiacă prin acţiune la nivelul canalelor If de la nivelul nodului sinusal. Tahicardia excesivă este dăunătoare în ICC, crescând munca inimii şi reducând diastola, necesară unei bune umpleri ventriculare şi unei perfuzii coronariene adecvate. Doza standard este 7,5 mg x 2/zi. lvabradina nu are practic efecte secundare şi este bine să fie administrată în asociere cu un beta-blocant, în cazul în care tahicardia sinusală nu este controlată.

Corectarea *deficitului de fler* este un alt tratament lansat în ultimii ani în prima linie a tratamentului ICC. S-a demonstrat că, la bolnavii cu ICC, anemia feriprivă este prezentă la 20-30% din bolnavi, mai frecventă la clasele mai severe, fiind în special datorată lipsei de absorbtie a fierului si inflamatiei de boală cronică. În schimb deficitul de 'fier, suplimentar anemiei, are o prevalenţă dublă - 50% din bolnavii cu ICC având deficit de fier. Acesta se manifestă prin feritină scăzută, sub 300 gamma/1 şi o saturare a transferinei sub 20%. Deficitul de fier afectează în mod substanţial prognosticul. Într-un studiu cu urmărire pe 3 ani, supravieţuirea bolnavilor cu ICC fără deficit de fier a fost de 67%, iar a celor cu deficit de fier, de 54% (p = 0,0002 - Jankovska et al). Într-un alt studiu, bolnavii cu ICC şi anemie feriprivă au avut un prognostic şi mai prost. O metaanaliză pe 34 studii şi peste 150. OOO bolnavi cu ICC, cei cu anemie au avut mortalitate de circa 30%. Ca urmare a unor astfel de dovezi, în ghidurile europene de insuficienţă cardiacă se acordă o atenţie specială corectării deficitului de fier. Medicamentul citat de Ghidul ESC 2016 este carboximaltoza ferică (CMF), cu indicaţie Ila A. Aceasta este singurul produs disponibil actual care se poate administra direct intravenos, în doză de 1-2 grame, în funcţie de calculele privind mărimea deficitului. Până în prezent, obiectivele demonstrate în studii a fi îmbunătăţite statistic semnificativ au fost compozite, dar suficiente pentru a poziţiona această terapie, aşa cum am menţionat, în clasa Ila A în ghidul european [1•]

Pentru a concluziona importanţa tratamentului cu componente medicamentoase de prima linie, menţionăm rezultatele de reducere a mortalităţii în studii majore din ICC cronică: beta-blocantele reduc cu circa 35%, antialdosteronicele cu circa 30%, iar JECA cu circa 25%.

Tratamente de intenţie secundară

Acestea sunt folosite tradiţional sau mai nou în tratamentul ICC cronice, sunt foarte folositoare, dar nu sunt dovedite a fi la fel de eficiente în reducerea mortalităţii ridicate din rec.

Tonicardiacele includ în mod tradiţional şi de foarte multă vreme *digitala.* Au fost încercări de a administra tratamente orale cu amrinonă sau milrinonă, dar mortalitatea pe termen mediu a fost atât de ridicată, încât această direcţie a fost abandonată.

Glicozizii digitalici, cu forma cea mai utilizată digoxinul, constituie de departe cel mai vechi tratament al insuficienţei cardiace, fiind descris încă de la 1775 de Withering[3]. Are, ca acţiuni folositoare, inotropismul pozitiv şi cronotropismul negativ, în contra-acţiune fiind batmotrop pozitiv, generând cu uşurinţă aritmii periculoase. Principala indicaţie a digoxinului este în ICC însoţită de fibrilaţie atrială (FA). Dacă se reuşeşte reducerea alurii ventri-

culare, în condiţiile hipercatecolaminemiei din ICC, beneficiile ţin de reducerea consumului de oxigen şi de lungirea diastolei, care permite o umplere mai bună a ventriculilor şi o mai bună perfuzie coronariană. Evident, în acest scop se pot asocia şi betablocante cu efect pe nodul atrio-ventricular (bisoprolol, metoprolol). În condiţii de ritm sinusal digoxinul este mai puţin eficient, inotropismul său fiind mult mai slab decât al hipercatecolaminemiei prezentă concomitent. A fost postulată ideea că digoxinul ar avea în ICC activităţi benefice de ordin neuro-umoral şi mai multe studii clinice au cercetat efectul global al acestuia pe termen lung în ICC. Cel mai cunoscut şi consistent a fost studiul DIG, care a randomizat circa 6800 de bolnavi cu ICC cu FE redusă la digoxin sau placebo, în rest cu tratament optim pentru acea afecţiune şi urmărire pe 5 ani[4]. Nu a existat un efect favorabil pe mortalitate. S-a constatat că dozele cu efectul cel mai bun au fost dozele mai mici. O atenţie deosebită trebuie acordată întreruperii bruşte, voite sau accidentale, a tratamentului digitalic. S-a demonstrat clar că efectele nefavorabile ale acestei reduceri sunt importante[3].

Sartanii înlocuiesc uneori IECA, atunci când tusea provocată de IECA este insuportabilă. Dintre sartanii încercaţi în rec menţionăm candesartan, valsartan şi losartan. Aceştia au redus semnificativ mortalitatea şi morbiditatea majoră din ICC, într-o propoţie cam de 2/3 faţă de cifrele similare din marile studii cu IECA. Tratamentul se începe cu doze mici, care sunt titrate rapid la dozele mai mari recomandate (Tabelul 3). În tratamentul HTA asocierea de IECA şi sartani este contraindicată, dar în cazurile de rec gravă asocierea a fost încercată cu oarecare succes[3]. Evident, trebuie monitorizate drastic funcţia renală şi hiperkaliemia.

Inhibitorii direcţi de renină au fost şI eI încercaţi, fără succes.

Vasodilatatoarele directe au fost încercate cu ceva succes în tratamentul JCC cronice. Iniţial s-a considerat că şi IECA sau sartanii au ca acţiune importantă vasodilataţia, dar ulterior s-a demonstrat că această acţiune vasodilatatoare este nesemnificativă în contextul tratamentului ICC, dominând acţiunea de blocare a SRAA, excesivă în ICC.

Combinaţia recomandată de ghiduri este hidralazina cu isosorbid dinitrat (ISDN), reusindu-se chiar reducerea mortalităţii în câteva tudii clinice[3]. Se pare că hidral zina contribuie consistent la reducerea/anularea toleranţei la nitraţi prin mecanisme legate de reducerea radicalilor liberi care blochează acţiunea nitraţilor. Astfel, se pot administra dozele de trei ori pe zi la intervale egale. Titrarea începe de la 37,5 mg hidralazină plus 20 mg ISDN de trei ori pe zi şi se poate ajunge la dublarea dozei. Nu se recomandă asocierea acestei terapii cu TECA sau cu sartani. Efectele secundare ca cefaleea, hipotensiunea şi greaţa fac ca acest tratament să nu fie popular.

Alte tratamente medicametoase, dovedite eficiente, dar încă neincluse în ghidurile de tratament al rec cronice sunt *antagoniştii de vasopresină* şi *glijlozinele.* Dintre antagoniştii de vasopresină mai des folosit este tolvaptanul, care produce o acţiune "aquaretică" intensă, deci diureza apei şi mai puţin a sodiului. Este un bun tratament fiziopatologic în congestia excesivă. Gliflozinele, categorie de antidiabetice eficiente intrate mai recent în arsenalul terapeutic din diabet, acţionează în principal prin accentuarea glicozuriei, care atrage în secundar şi diureză. S-a constatat că toate cele patru gliflozine testate în mari studii clinice (dapagliflozin, canagloflozin, empagliflozin şi, mai recent, ertugliflozin) au o acţiune benefică în insuficienţa cardiacă din diabetul zaharat. Ulterior s-a constatat că, cel puţin primele trei, cresc forţa de contracţie miocardică atât la diabetici, cât şi la non-diabetici, prin mecanisme neelucidate definitiv, dar independente de diureză. Cea mai importantă pare cţiunea lor de reducere a apoptozei miocitare. rn prezent sunt în derulare mai multe studii clinice ample de administrare a gliflozinelor la bolnavi cu ICC non-diabetici.

Tratamentele adjuvante din !CC includ tratamentele antiaritmice, anticoagularea şi, eventual, tratamentul antiplachetar şi statinele.

• Tratamentele antiaritmice sunt justificate de faptul că 40-50% din decesele din ICC sunt subite. De aceea indicaţia de montare a unui defibrilator implantabil (implantable cardioverter defibrillator - ICD) în prevenţie primară este de clasa IA (sau IB pentru cardiomiopatia dilatativă non-ischemică) în ghidul european [1], la bolnavi cu ICC clasa NYHA II-III. Condiţia este ca durata estimată de viaţă a pacientului să fie de I an şi peste. În prevenţie secundară (după ce a avut loc un episod tahiartimic periculos) indicaţia este şi mai fermă. Tratamentul antiaritmic medicametos trebuie însă să însoţească implantarea de ICD, căci şocurile electrice repetate trebuie rărite cât mai mult ca frecvenţă, ele sunt doar o paliaţie, neprevenind o nouă tahiaritmie. Tratamentul antiaritmic ventricular medicamentos de bază este cel beta-blocant, în special dacă etiologia rec este ischemică, dar nu numai. Dintre antiaritmice se administrează amiodaronul, adeseori asociat beta-blocantelor. Sunt studii care au demonstrat că această asociere a redus semnificativ frecvenţa descărcărilor ICD[3]. S-a mai încercat sotalolul, cu mult mai puţină eficienţă ca amiodaronul. Antiaritmicele de clasă I sunt contraindicate. Trebuie monitorizate efectele nedorite ale amiodaronului, în special pe tiroidă şi plămân şi monitorizate, de asemeni, posibilele tulburări de conducere date de asocierea amiodaron-beta-blocante. ICD-urile moderne pot avea numeroase funcţii suplimentare, ca cea de resincronizare, de pacing pentru bradiaritmii, de pacing antitahicardic sau de monitorizare-înregistrare a episoadelor aritmice.

• Tratamentul anticoagulant are indicaţie fermă când rec este însoţită de fibrilaţie atrială sau tromboze intracavitare dovedite. Nu există indicaţie de anticoagulare primară în rec doar pentru cavităţi dilatate. Antiplachetarele nu au indicaţie per se în tratamentul rec.

• Statinele trebuie administrate când au Indicaţie în cadrul etiologiei ischemice a ICC. A existat ipoteza că statinele au o acţiune pleiotropă pozitivă în rec, dar această ipoteză nu s-a confirmat.

• Direcţiile de dezvoltare a tratamentelor "non-mecanice" din ICC includ modularea metabolismului miocardic (etomoxir, oxfenicina, trimetazidina, ranolazina) şi tratamentele celulare şi/sau genice[3].

Terapia celulară şi genică a luat o imensă amploare în cercetarea experimentală, dar în trialurile clinice rezultatele rămân, până în prezent, modeste. Premiza teoretică este aceea că, la om, miocitele pierdute prin infarct sau alt mecanism sunt înlocuite doar de cicatrici fibroase şi, eventual, hipertrofie a miocitelor restante, în timp ce la speciile inferioare şi chiar la mamifere în perioada precoce postnatală există o capacitate puternică de regenerare. Menţionăm câteva din direcţiile în care studiile de fază I, 2 şi chiar 3 sunt în dezvoltare: terapie celulară (celule adulte şi progenitoare, cardiomiocite unipotente sau multipotente, ţesuturi prelucrate prin tehnici de inginerie celulară), terapie genică (ARN non-codant) sau terapie non-celulară (factori de creştere). În timp ce farmacoterapia actuală reuşeşte prelungirea vieţii şi evitarea unor evenimente majore nedorite, fără a se adresa cauzei ICC - pierderea miocardului contractil, terapia celulară şi/sau genică se adresează tocmai acestei etiologii şi restaurării cantităţii pierdute de cardiomiocite şi astfel are premizele teoretice majore de a se impune[3].

Dincolo de aplicarea terapiilor mai noi, o problemă serioasă rămâne lipsa de aplicare în practică, la nivel populaţional, a tratamentelor consacrate. Aceasta se datorează în special lipsei de aderenţă a bolnavilor, insuficient lămuriţi asupra interpretării datelor de pe internet la care ei apelează fără a avea pregătirea necesară în a le judeca. În special bolnavii iau în considerare nenumăratele efecte secundare pe care producătorii de medicamente sunt obligaţi să le enumere, oricât de rare sau nesemnificative, în dauna magnitudinii efectelor pozitive ale acelor medicamente, în special în pre-

lungirea vieţii şi evitarea evenimentelor cardiovasculare majore nedorite.

Tratamente concomitente de evitat în ICC cronică sunt antiinflamatoriile nesteroidiene, thiazolidinedionele, saxagliptina, blocantele canalelor calcice (cu excepţia amlodipinei, care poate fi administrată în caz de HTA concomitentă). Sunt de evitat suplimentele alimentare, care nu au un beneficiu dovedit, dar pot ascunde numeroase interacţiuni cu tratamentele medicamentoase acceptate ale ICC cronice.

Tratamentele intervenţionale şi chirurgicale

Acestea sunt într-o adevărată explozie în ultima decadă, ajungându-se a se discuta chiar înlocuirea transplantului cardiac - până recent ultima speranţă în tratamentul insuficienţei cardiace refractare/terminale - cu aparate mecanice de susţinere definitivă a funcţiei ventriculare. Unele tehnici, ca resincronizarea cardiacă, se adresează unei populaţii selectate, care îndeplineşte criterii stricte elctrice şi mecanice, iar alte intervenţii - ca implantarea unui defibrilator - se adresează evitării morţii subite aritmice, prin care decedează o bună proporţie din bolnvaii cu insuficenţă cardiacă cronică.

Defibrilatoarele implantabile au indicaţie de clasă I în ghidul european, atât în prevenţie secundară (după un episod resuscitat de tahiaritmie ventriculară) cât şi în prevenţie primară. Condiţia este de existenţă a unei ICC moderat-severe (clasă NYHA II-III), dar nu ICC terminală şi o durată estimată de viaţă de cel puţin un an. Bolnavii mai gravi pot primi ICD dacă este previzibilă o intervenţie care să lungească viaţa (punte către transplant, implantare de dispozitive de asistenţă mecanică sau resincronizare). Aşa cum am menţionat, asocierea de antiaritmice (beta-blocante cu sau fără amiodaronă) este indicată pentru a rări/ stopa episoadele aritmice şi numărul de descărcări ale aparatului.

Resincronizarea cardiacă are, în ghidul european, numeroase indicaţii de clasă I sau II, având drept consecinţă reducerea mortalităţii şi a accidentelor majore şi creşterea marcată a calităţii vieţii. Condiţia de bază este existenţa unui BRS major cu QRS mai larg sau egal cu 150 msec. Există câteva situaţii derogatorii, dar nu se mai acceptă aplicarea manevrei în caz de nesincronizare mecanică inter-ventriculată vizibilă ecografic, dar fără corespondent electric.

Dispozitivele de asistenţă mecanică a inimii, sau de Suport Mecanic Circulator (SMC) (VAD = Ventricular Assist Devices) au luat o mare dezvoltare în ultimul deceniu. Există aparate temporare, cu vechiul prototip al balonului de contrapulsaţie şi numeroşi urmaşi temporari performanţi. Cele mai importante sunt însă dispozitivele implantabile autonome, care cunosc deja mai multe generaţii. Acestea se implantează pe cale chirurgicală în pericard, în ventriculul stâng (LVAD), în cel drept (RVAD) sau în ambele. Amintim câteva denumiri de pompe care au intrat în istorie: HeartMate II, HeartWare HVAD, Jarwik 2000, HeartMate 3. Un exemplu remarcabil este HeartMate 3, care are dispozitivul de pompare suspendat prin levitaţie magnetică, astfel încât nu se freacă decât de sângele absorbit şi expulzat. Are aproximativ mărimea unui pacemaker şi poate să fie fixat intraventricular.

Indicaţiile implantării unui astfel de aparat pot fi de punte către decizia de transplant şi de aşteptare a transplantului, al cărui moment nu poate fi anticipat din cauza apariţiei neprogramabile a donatorului. Au apărut însă două indicaţii majore şi într-un fel, neaşteptate: terapie definitivă şi punte către recuperarea funcţiei contractile [1].

Terapia definitivă cu un astfel de aparat înlocuieşte transplantul de cord. Pe termen lung s-a dovedit că tromboza legată de aparat, hemoliza sau complicaţiile infecţioase legate de firele de transmisie a energiei de la baterii pot fi stăpânite[3]. Un studiu publicat în New Engl J Med în 2018 şi 2019, numit MOMENTUM 3 şi adresat unui număr de peste 1000 bolnavi cu LVAD implantat ca terapie de destinaţie sau

punte către transplant cu FEVS iniţială de 17 % şi urmăriţi circa 2 ani a arătat clar superioritatea aparatului cu levitaţie magnetică, ce a avut un număr minim de incidente şi accidente[5].

O constatare surprinzătoare a fost aceea că o proporţie de 1-2 % din purtătorii unor astfel de aparate au avut o recuperare spectaculoasă a funcţiei contractile ventriculare, permiţând, după intervale de luni-ani, explantarea aparatului cu supravieţuire cvasi-normală doar prin funcţia contractilă a miocardului recuperat. Nu există o analiză amplă care să arate în ce condiţii şi la care etiologii această recuperare are loc şi de ce ea nu are loc la toti bolnavii. În schimb există analize care sp,un că până la 40-45% din bolnavii cu LVAD pot ajunge în condiţia de a fi explantaţi cu succes, mai ales în etiologia non-ischemică a cardiomiopatiilor dilatative[3].

Evoluţia tehnologică este impresionantă. Noile aparate cu levitaţie magnetică pot fi introduse în poziţie definitivă în ventricul pe cale intervenţională, nu chirurgicală, bateriile pot transmite aparatului energia fără contact (wireless), iar reîncărcarea bateriilor se face în camere speciale cu rezonatori magnetici, de asemeni prin tehnică wireless. Se poate astfel evita apariţia infecţiilor, o cauză importantă de mortalitate în prezent. De asemeni durata de funcţionare a noilor aparate nu mai este limitată în timp[3].

Neuromodularea sistemului nervos vegetativ în ICC avansată sau refractară a fost încercată prin diverse proceduri: stimularea de tip pacemaker a baroceptorilor carotidieni, stimularea vagală, denervarea renală şi altele[3], Până acum niciuna din acest tip de proceduri nu s-a impus în clinica tratamentului ICC.

Transplantul cardiac este în continuare principala opţiune a bolnavilor cu ICC refractară. Din 1967, când Christian Barnard a efectuat în Africa de Sud primul transplant cardiac, s-au efectuat peste 100.000 de proceduri. Durata medie de viaţă a transplantaţilor a depăşit 11 ani. Performanţa cardiacă obţinută a fost remarcabilă, cu ascensiuni montane şi participări la maraton. Complicaţiile principale rămân rejecţia acută şi cronică şi vasculopatia alograftului cardiac - acestea trei în scădere - şi infecţiile, dezvoltarea de malignităţi şi insuficienţa renală - aceste trei încă nestăpânite[3]. Principala limitare a transplantului cardiac rămâne numărul limitat de donatori.

Reconstrucţia miocardică şi alte proceduri chirurgicale de remodelare a miocardului (de exemplu anevrismectomia) pot contribui substanţial la recuperarea funcţiei de pompă şi prelungesc viaţa, dar riscul chirurgical şi complicaţiile ulterioare nu sunt de neglijat.

Revascularizarea miocardică rămâne în final cea mai frecventă procedură intervenţională sau chirurgicală aplicată unei proprţii majore de bolnavi cu ICC, ale căror etiologie este ischemică.

Tratamentul de recuperare şi balneofizio-terapic

Cu câteva decenii în urmă, recomandările medicale pentru bolnavii cardiovasculari cuprindeau repaus şi tratament medicamentos.

În prezent, reabilitarea medicală face parte din tratamentul bolilor cardiovasculare şi presupune refacerea unui nivel funcţional optim pentru fiecare bolnav cardiac în parte, astfel încât să îi permită desfăşurarea vieţii de zi cu zi, să-i asigure locomoţia şi, cel puţin, autoîngrijirea fără apariţia simptomatologiei.

Componenta principală a programelor de reabilitare medicală la aceşti bolnavi este exerciţiul fizic controlat şi susţinut. Exerciţiul fizic terapeutic este definit ca un ansamblu de mişcări standardizate, pentru a fi folosite în medicină, având o durată şi un scop prestabilite.

Obiectivele reabilitării medicale în insuficienţa cardiacă:

- Limitarea inactivităţii fizice, cu consecinţe severe asupra tuturor componentelor organismului;
- Creşterea capacităţii de efort, cu rezultate benefice asupra funcţionalităţii, gradului de independenţă, calităţii vieţii.

Câteva dintre **mecanismele** care stau la baza rezultatelor favorabile ale exerciţiului fizic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt:

- Ameliorarea utilizării periferice a oxigenului (prin vasodilataţie locală, creşterea debitului muscular, creşterea consumului de 02 local şi general, creşterea diferenţei arteriovenoase);
- Ameliorarea metabolismului muscular, cu creşterea capacităţii oxidative a enzimelor mitocondriale;
- Ameliorarea modificărilor structurale, histologice şi histochimice musculare, ce apar de obicei în insuficienţa cardiacă cronică: atrofia fibrelor striate, înlocuirea fibrelor musculare de tip II cu fibre de tip I, scăderea nivelului enzimelor mitocondriale oxidative;
- Ameliorarea funcţiei endoteliale;
- Echilibrarea sistemului neurohormonal;
- Ameliorarea ventilaţiei.

Metodologia reabilitării medicale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cuprinde:

- exerciţiu fizic terapeutic: exercitii aerobice de intensitate uşoară-moderată, exerciţii pentru forţă şi rezistenţă, terapie ocupaţională;
- educaţie în vederea identificării şi controlului factorilor de risc;
- suport psihologic şi reorientare profesională (eventual).

Pentru stabilirea programului de reabilitare medicală este necesară testarea de efort. Testarea se va efectua sub medicaţia pe care bolnavul o utilizează curent. În funcţie de rezultat (mai ales valoarea tensiunii arteriale şi cea a consumului maxim de oxigen), se stabilesc parametrii de antrenament.

Factorii terapeutici naturali (balneari) au efecte benefice în profilaxia primară şi secundară, în forme uşoare sau medii ale bolii, în cazuri bine controlate medicamentos. Studiile au demonstrat aceste efecte pentru factorii terapeutici specifici unor staţiuni precum Covasna şi Buziaş. În trimiterea la cură în Vatra Dornei sau Borsec, de exemplu, se ţine cont de climatul alpin stimulant, solicitant al acestora, cu risc crescut de a decompensa funcţia cardiacă, prin efortul organismului de a se adapta climatului local. Indiferent de tipul de cură balneară, aceasta nu trebuie să se substituie altor tipuri de terapie specifice.

TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE CRONICE CU FUNCTIE SISTOLICĂ PĂSTRATĂ

În prezent tratamentul rec care nu are reducerea funcţiei contractile nu este la fel de bine conturat ca cel al ICC cu FE redusă, dar idei mai clare au apărut în ultimul an şi aşteaptă doar poziţionarea în noi ediţii ale ghidurilor.

În ghidul european de re din 2016[1] se menţionează că tratamentul atât pentru ICC cu FE >50% (HFpEF) cât şi cel pentru ICC cu FE moderat redusă (FE de 40-50%) indicaţiile terapeutice sunt în prezent identice, dar ele s-ar putea diferenţia în viitor.

Pentru categoria de ICC cu FE păstrată (HFpEF) în prezent singura indicaţie fermă (clasa IB) este folosirea diureticelor, dar numai şi numai dacă există semne de congestie. Aceeaşi indicaţie terapeutică, de clasă IC apare şi în Ghidul AHA/ACCF de ICC din 2013[6].

Ambele ghiduri insistă pe identificarea şi tratarea intensivă a comorbidităţilor (HTA, ischemie miocardică, fibrilaţie atrială etc.), având în vedere că aceşti bolnavi decedează mai degrabă prin comorbidităţi, decât prin ICC.

Ghidul european mai menţionează, cam fără convingere, folosirea nebivololului, în special la persoane vârstnice, dar fără a-l menţiona cu clasă de indicaţie.

Este bine cunoscută suita de studii de analiză a blocanţilor receptorilor de aldosteron, în special spironolactona, la bolnavi cu ICC şi valori variate ale FE. Dintre aceste studii, TOPCAT s-a adresat în mod direct bolnavilor cu ICC şi FE păstrată, iar rezultatele globale nu au fost semnificative. În schimb analiza pe subgrupe a arătat că la populaţia din emisfera

de vest (cele două continente americane) rezultatele au fost pozitive, semnificativ statistic. Doar în Europa de răsărit rezultatele au fost neconcludente, dar acolo s-au identificat încălcări ale protocolului7.

Ţinând seama de aceasta, Ferreira şi colab. au efectuat o amănunţită meta-analiză a studiilor RALES, EMPAHSIS-HF şi TOPCAT, care au studiat eplerenona (EMPAHSIS-HF) sau spironolactona (celelalte două studii) în ICC cu FE redusă (RALES, EMPAHSIS-HF) sau păstrată (TOPCAT). Concluzia meta-analizei arată clar că beneficiul blocanţilor receptorilor mineralocorticoizi este constant pozitiv pe întrgul spectru de ICC, inclusiv la ICC cu FE prezervată8.

O altă direcţie de dezvoltare în tratamentul medicamentos al insuficienţei cardiace o constituie familia gliflozinelor. Iniţial dedicate tratamentului diabetului zaharat prin eliminarea renală a unei cantităţi importante de glucoză, empagliflozina, canagliflozina sau dapagliflozina au demonstrat, pentru prima dată, că reducerea glucozei per se poate fi însoţită de reducerea evenimentelor cardiovasculare nefavorabile la diabetici[9]. Ulterior s-a demonstrat că gliflozinele au efect favorabi I în insuficienţa cardiacă la diabetici, pentru ca, mai departe, să se demonstreze că efectul favorabil pe insuficienţa cardiacă apare şi la non-diabeticii cu ICC[9]. Şi, în sfârşit, efectul favorabil al gliflozinelor se manifestă şi în ICC cu fractie de ejecţie normală[9]. În prezent există o mare' efervescenţă a studiilor care să demonstreze exact mecanismul prin care glitlozinele acţionează în ICC non-diabetică şi care este semnificaţia clinică a acestei acţiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2016;37:2129-2200 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw 128.
2. Jurcuţ R, Amzulescu M, Coman I - Insuficienţa cardiacă - în Ginghină C - Mic tratat de Cardiologie ediţia a doua - 2017 - Editura Academiei Române, Bucureşti, pp 749-780.
3. Mann DL - Management of heart failure patients with reduced ejection fraction - în Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E - Braunwald's Heart Disease - 11-th Edition 2018, Elsevier, Philadelpia, pp 490 - 522.
4. The Digitalis Investigation Group - The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure - N Engl J Med 1997; 336:525-533 DOI: IQ I056/NEJM 199702203360801
5. Mehra MR, Uriel N, Naka Y et al - A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report - N Engl J Med. 2019 Apr 25;380:1618-1627. doi: I0.1056/NEJ-Moal900486. Epub 2019 Mar 17.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al - 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure - Circulation 2013; 128: e240 - e327https://doi.org/l 0.1161/CIR.ObO 13e31829e877 6.
7. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al - Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - N Engl J Med 2014; 370:1383-1392. DOI: 10.1056/NEJMoal313731.
8. Ferreira JP, Mentza RJ, Pizard A, Pitt B, Zannad F - Tailoring mineralocorticoid receptor antagonist therapy in heart failure patients: are we moving towards a personalized approach? - European Journal of Heart Failure (2017)19, 974-986. doi: 10.1002/ejhf.
9. Cinteză M. Gliflozins - a new border stone. MAEDICA-a Journal of Clinica! Medicine 2019;1:3-4.

CAPITOLUL

39 Şocul cardiogen

Definiţie 809
Etiologie 809
Patogenie 811
Diagnosticul pozitiv 812
Tabloul clinic 812
Date paraclinice 813
Diagnosticul diferenţial 814
Tratament 815
Evoluţie şi prognostic 821
Bibliografie 821

DEFINIŢIE

Şocul cardiogen (ŞC) poate fi definit clinic drept o insuficienţă circulatorie acută severă indusă de o disfuncţie cardiacă majoră care conduce la reducerea dramatică a debitului cardiac (DC) în prezenţa unui volum intravascular normal.

La ora actuală, definitoriu pentru ŞC sunt următoarele: **criterii clinice,** *scăderea tensiunii arteriale sistolice <90 mmHg* pentru mai mult de 30 min sau folosirea de suport vasopresor pentru menţinerea ei la 90 mmHg sau peste, plus *hipoperfuzie de organ* (debit urinar <30 ml/h sau extremităţi reci) cu **criteriile hemodinamice** ale *indexului cardiac* mai mic sau egal cu 2,2 l/min/m^2 sau <1,8 l/min/m^2 (în absenţa tratamentului vasotrop) şi *presiunea blocată în capilarul pulmonar (PWP)* mai mare sau egală cu 15 mmHg (definiţie folosită în trialul SHOCK I).

Clasificarea din trialul Shock este la ora actuală cea mai importantă prin includerea presiunii telediastolice a ventriculului stâng (echivalent al PWP - *în absenţa stenozei mitrale)* şi, implicit, includerea el în algoritmele terapeutice actuale, de exemplu protocolul ini-ţiativei DETROIT[2]. Elementele esenţiale ale acestui protocol sunt:

- activarea laboratorului de cateterism cardiac;
- susţinerea hemodinamică mecanică precoce, înainte de reperfuzia mecanică şi escaladarea medicaţiei inotrope cât mai precoce după instalarea şocului;
- folosirea de rutină a monitorizării hemodinamice invazive.

Iniţiativa Detroit a ajuns la ora actuală dezvoltată la nivelul a 65 de centre americane sub numele: National Cardiogenic Shock Initiative (NCSI; Clinica!Trials.gov : NCT03677180)3 şi recent a arătat pentru prima dată în istoria şocului cardiogen scăderea mortalităţii la 28%.

ETIOLOGIE

Cauza cea mai frecventă (aproximativ 80%) a ŞC este **infarctul miocardic acut** cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Şocul

cardiogen poate apărea totuşi şi până la 2,5% dintre pacienţii cu infarct fără supradenivelare de ST (NSTEMI). Incidenţa globală a ŞC la pacienţii cu infarct este de 5-9% în ultimii ani, în scădere cu 25% comparativ cu incidenţa de I0-12% raportată în era prereperfuzie coronariană[1]. La toţi aceşti pacienţi, ŞC este indus de disfuncţia sistolică sau/şi diastolică severă a ventriculului stâng, complicaţiile mecanice (expansiune ventriculară stângă, insuficienţă mitrală acută, pseudoanevrism de ventricul stâng, ruptură de cord cu tamponadă cardiacă, ruptură de sept interventricular) şi infarctul de ventricul drept. O distribuţie a cauzelor care pot conduce la ŞC la un pacient cu infarct de miocard poate fi văzută în Figura 1.

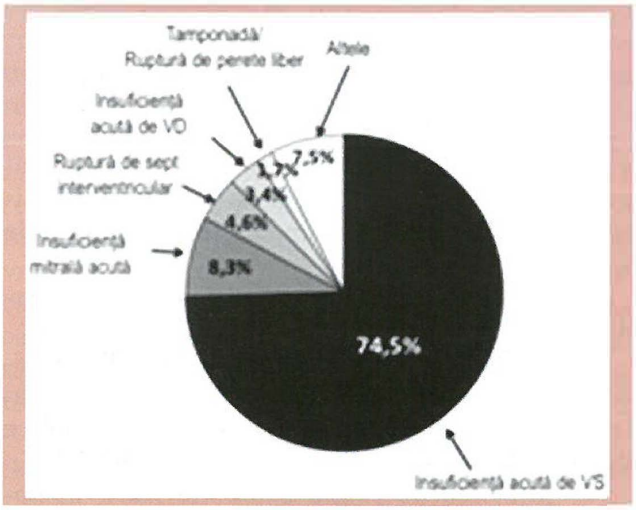


Figura 1. - Cauze de şoc cardiogen *(VD* = ventricul drept; *VS* = ventricul stâng).

Riscul de ŞC la pacienţii cu STEMI este mai mare la pacienţii care au depăşit 65 de ani, la femei, la pacienţii cu infarct anterior de mari dimensiuni (peste 40% din masa ventriculului stâng), la pacienţii cu boală tricoronariană *(trivasculară)* şi la pacienţii diabetici[4]. Demn de reţinut este faptul că ŞC apare relativ rar la debutul sau în primele ore de după debutul unui infarct de miocard, frecvenţa lui fiind însă net mai mare după internarea pacientului. De exemplu, numai 25% din cazurile de ŞC înregistrate în registrul SHOCK şi numai 11% dintre pacienţii cu ŞC înrolaţi în trialul GUSTO-I au avut această complicaţie severă înainte de a fi internaţi. Această particularitate are cel puţin două explicaţii:

1. Caracterul dinamic al necrozei miocardice: aria de miocard dependentă de artera coronară ocluzionată nu se necrozează instantaneu, ci progresiv, atât în profunzime cât şi în suprafaţă. Acest proces, care se definitivează în decurs de 4-6 ore este principalul mecanism care contribuie la apariţia ŞC.

2. Sindromul de reperfuzie miocardică, ce se poate instala, frecvent, la pacienţii trataţi intervenţional sau cu trombolitice. Injuria miocardică de reperfuzie este responsabilă pentru extinderea zonei de necroză post-reperfuzie coronariană, la aspectul hemoragic al zonei infarctate la aceşti pacienţi şi poate contribui la apariţia unor complicaţii mecanice, inclusiv a rupturii de cord5.

La apariţia ŞC pot contribui şi alţi factori care pot agrava disfuncţia sistolică/diastolică, chiar la pacienţi la care aria de necroză nu este foarte mare:

I. Cardiopatii preexistente (valvulopatii severe, boală cardiacă ischemică severă) cu disfuncţie sistolică/diastolică severă;

2. Tahiaritmii sau bradiaritmii, fie preexistente, fie induse de infarctul *miocardic* (cum ar fi fibrilaţia atrială sau blocul atrioventricular complet);

3. Iatrogenii: utilizarea inadecvată a medicamentelor care pot reduce tensiunea arterială sau pot deprima funcţia sistolică a miocardului: diuretice, inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei (IECAs), nitroderivaţi, blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante, opiacee etc.

În restul de 20% din cazuri, ŞC este urmarea cardiomiopatiilor de diverse etiologii, aflate în stadiul terminal, a miocarditelor fulminante, trombembolismului pulmonar, trauma-

tismelor miocardice, valvulopatiilor şI a acidozelor severe de diverse cauze[1].

PATOGENIE

Disfuncţia sistolică/diastolică severă a ventriculului stâng (VS)

Ocluzia coronariană acută este urmată imediat de o reducere a complianţei ventriculului stâng, fapt care se traduce prin disfuncţia diastolică cu creşterea presiunii telediastolice şi evident PWP. Mărimea ariei de infarct, prezenţa altor cardiopatii preexistente, a complicaţiilor infarctului (aritmii, complicaţii mecanice) vor determina disfuncţia sistolică cu reducerea debitului cardiac (DC). Disfuncţia VS poate fi agravată, pe măsura trecerii timpului, de expansiunea miocardică, de injuria miocardică, de reperfuzie şi de fenomenul de miocard siderat („stunning"). Efectul acestor mecanisme este reducerea severă a DC şi, în consecinţă, a tensiunii arteriale cu reducerea dramatică a perfuziei tisulare. Hipoperfuzia tisulară periferică conduce la hipertonie simpatică care induce, la rândul ei, o puternică arterioloconstricţie în teritoriul splanhnic şi cutanat. Expresia clinică a arterioloconstricţiei mediate de catecolamine este, pe de-o parte, paliditatea tegumentelor până la aspect marmorat şi chiar cianoză şi, pe de-altă parte, oliguria până la anurie. Prin arterioloconstricţie splanhnică şi cutanată se realizează centralizarea circulaţiei, un compromis prin care volumul sanguin este drenat spre organele vitale (cord şi creier) în detrimentul tegumentelor şi al altor viscere, în special al rinichiului.

Hipoperfuzia renală este stimulul fiziologic care declanşează creşterea producţiei de renină de către celulele mioepiteliale din arteriola aferentă glomerulilor renali. Se activează, astfel, sistemul renină-angiotensină. Angiotensina II astfel produsă perpetuează, pe de-o parte, arterioloconstricţia indusă iniţial de catecolamine. Pe de-altă parte, angiotensina II stimulează producţia de aldosteron de către zona glomerulară a glandei suprarenale. Această hiperproducţie de aldosteron este un alt mecanism prin care organismul încearcă să-şi menţină debitul cardiac, de data aceasta prin creşterea volumului circulant. Aldosteronul creşte retenţia de sodiu la nivelul rinichiului şi apare un mecanism de retenţie volemică compensatorie.

Disfuncţia sistolică severă a ventriculului drept (VD)

Apare prin extinderea infarctului la ventriculul drept, de regulă la pacienţii cu STEMI postere-inferior *(prin ocluzie de CD proxima/).* Infarctarea VD este urmată de „paralizarea" şi de dilatarea acestuia cu creşterea presiunii telediastolice în VD (RVDP) şi reducerea debitului ejectat în circulaţia pulmonară. În felul acesta, se reduce volumul sanguin pe care VS ar trebui să-l primească din venele pulmonare şi, drept urmare, DC poate scădea suplimentar.

Complicaţiile mecanice ale infarctului de miocard (Figura 1)

Şocul cardiogen poate apărea şi la pacienţi cu arii relativ restrânse de necroză miocardică, dar la care apar complicaţii mecanice severe: insuficienţa mitrală acută, ruptura de sept interventricular şi tamponada *cardiacă.*

a). *Insuficienţa mitrală acută* poate apărea ca urmare a rupturii de cordaje, a muşchilor papilari sau a disfuncţiei severe a acestora din urmă. Deşi această complicaţie este mai frecventă la pacienţii cu infarct miocardic postero-inferior, ea nu este o raritate la pacienţii cu STEMI anterior. La pacienţii cu ŞC, trialul SHOCK a identificat prezenţa insuficienţei mitrale acute, moderate/severe, la 39% dintre aceştia[6].

b). *Ruptura septului interventricular,* care poate apărea atât la pacienţii cu STEMI anterior, cât şi la cei cu localizare postero-inferioară, este o complicaţie extrem de severă, cu o mortalitate de aproape 90%[6].

c). *Tamponada cardiacă* poate apărea la pacienţii cu ŞC prin 3 mecanisme:

- ruptura de perete liber de ventricul stâng care, deşi conduce rapid la deces prin disociaţie electromecanică, poate să fie relativ satisfăcător compensată la unii dintre pacienţi, astfel încât aceştia să beneficieze de rezolvarea chirurgicală a complicaţiei;

- prin transformarea hemoragică a unei pericardite epistenocardice sub tratament anticoagulant şi antiagregant plachetar;

- perforaţie coronariană/perforaţie de electrod de stimulare a VD.

Septicemiile

Stările septice sunt comune la pacienţii critici. Pe de-o parte, imunitatea lor scade, iar, pe de-altă parte, pot fi uşor infectaţi prin diferite manevre (montare de catetere venoase şi arteriale, de sonde urinare sau nasogastrice, prin intubaţie orotraheală şi ventilaţie asistată etc.). În studiul SHOCK, 54 dintre cei 302 pacienţi (18%) au avut febră sau/şi leucocitoză începând cu intervalul dintre a doua şi a patra zi de la internare. La 40 dintre cei 54 de pacienţi hemoculturile au devenit pozitive[7].

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) a fost definit ca apariţia a cel puţin două anomalii din următoarele: febră, tahicardie, polipnee, leucocitoză, accelerarea frecvenţei cardiace. SIRS poate apărea în absenţa infecţiilor la pacienţi cu infarct *miocardic,* pancreatită, vasculite, boli autoimune, trombembolism, arsuri sau după intervenţii chirurgicale[8].

La pacienţii cu infarct, ruptura plăcii induce activarea complementului şi generează radicali liberi şi eliberarea explozivă de citokine inflamatorii. Toate aceste citokine activează sintetaza oxidului nitric (NO). Creşterea NO conduce la arteriolodilataţie excesivă, identic ca în stările septice, cu scăderea corespunzătoare a presiunii de perfuzie sistemică şi coronariană, cu un tablou clinic, de data aceasta, umed şi cald („wet and warm")[1•]

Iatrogenii

Utilizarea betablocantelor pentru a combate tahicardia sinusală şi, mai ales, pentru a scădea consumul de oxigen şi zona de necroză este o indicaţie de clasa a II-a. Ele se administrează la pacienţii cu tensiune arterială >120 mmHg şi fără semne de insuficienţă cardiacă9.

Inhibitorii enzimei de conversie, nitroglicerina, diureticele şi opiaceele sunt alte clase de medicamente larg utilizate în tratamentul pacienţilor cu infarct şi care au potenţial hipotensor. Utilizate fără o evaluare corectă a stării hemodinamice a pacientului, pot însă să contribuie la dezechilibrarea acestuia.

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv de ŞC poate fi stabilit, de cele mai multe ori, prin examenul clinic. La pacienţii cu tablou clinic incomplet, diagnosticul de ŞC este întregit de datele de laborator şi de examinările paraclinice. Acestea din urmă devin foarte utile pentru precizarea etiologiei ŞC (de exemplu, identificarea complicaţiilor mecanice ale infarctului) şi a dezechilibrelor hemodinamice potenţial corectabile.

TABLOUL CLINIC

Tipurile hemodinamice de ŞC

Împărţirea în fenotipuri hemodinamice a ŞC din IMA reprezintă un element esenţial pentru terapie. După Dieppen şi colab.1, există 2 tipuri hemodinamice de ŞC în IMA:

- „cold and wet" (rece şi umed) este cel mai frecvent şi apare în peste 60% din cazurile cu JMA şi ŞC, debitul cardiac este scăzut conform definiţiei, PCWP crescută, iar rezistenţa vasculară periferică crescută;

- „warm and wet" (cald şi umed) caracterizează varianta vasodilatatorie a ŞC, în care descărcarea de substanţe vasodilatatoare din cadrul inflamaţiei generale asociate infarctului determină debit cardiac scăzut cu PCWP crescută şi rezistenţe vasculare periferice scăzute. La aceste categorii de pacienţi, mortalitatea este mult mai mare[10].

Tabloul clinic al ŞC se caracterizează prin:
- hipotensiune arterială sistolică (sub 90 mmHg) persistentă (peste 30 minute);
- tahicardie (peste I00-120 /min, în ritm sinusal);
- sindrom congestiv (hidropigen) care poate fi:
  o sindrom congestiv de disfuncţie de cord stâng: dispnee cu ortopnee, până la edem pulmonar acut;
  o sindrom congestiv de disfuncţie de cord drept: vene jugulare turgescente, hepatomegalie de stază, reflux hepatojugular, edeme ale membrelor pelvine, ascită;
  o sindrom congestiv mixt (global) - le reuneşte pe primele două;
  o sindromul clinic de hipoperfuzie tisulară: tegumente reci, marmorate sau chiar cianotice, transpiraţii reci, oligurie sau chiar anurie, stare confuzională, ameţeli, agitaţie psihomotorie.

Gradul diferit de participare al mecanismelor ŞC face ca în 35% dintre cazurile de ŞC să nu fie întâlnite toate componentele tabloului clinic clasic (de exemplu, la pacienţii cu răspuns inflamator sistemic intens şi/sau cu ŞC complicat cu septicemie, componenta „cold" poate fi atenuată, ca urmare a arteriolodilataţiei caracteristice acestor stări. Febra secundară sepsisului sau febra neurogenă - „de tip central" - la pacienţii cu hipoxie cerebrală severă şi persistentă pot, de asemenea, să atenueze/ anuleze componenta „cald"). Drept urmare, 1,4% dintre pacienţii cu ŞC din trialul SHOCK au avut ca formă clinică doar hipotensiunea arterială persistentă, 5,6% au avut hipotensiune şi dispnee, iar 28% au avut combinaţia dintre hipotensiune arterială persistentă şi semne de hipoperfuzie tisulară. Mortalitatea la aceşti pacienţi a fost de 2l %, 22% şi, respectiv, de 70%[7].

Din tabloul clinic al pacienţilor cu ŞC secundar infarctului de ventricul drept lipseşte congestia pulmonară şi turgescenţa jugularelor. Tabloul clinic este dominat, la aceşti pacienţi, de hipotensiunea arterială, hepatomegalia de stază, edemele membrelor pelvine şi semnele de hipoperfuzie tisulară.

Odată ridicată suspiciunea clinică toţi pacienţii trebuie să aibă electrocardiogramă, radiografie toracică şi ecocardiografie.

Electrocardiograma (ECG)

Electrocardiograma (ECG) va releva aspectele tipice pentru IMA cu supradenivelare sau fără supradenivelare sau asociat altor entităţi etiologice ale ŞC (a se vedea mai jos).

DATE PARACLINICE

Dinamica enzimelor revelatoare de necroză (CK-MB, troponina etc.) este bine-cunoscută şi nu va fi discutată aici. La pacienţii cu ŞC există însă anumite particularităţi ale datelor de laborator care vin să întregească tabloul clinic de insuficienţă cardiacă acută cu hipoperfuzie tisulară severă. Aceste date pot fi grupate în următoarele două sindroame:

Sindromul inflamator

- *Leucocitoza:* apare încă din primele ore de la debutul STEMI, efect al citokinelor eliberate din zona de necroză în scopul atragerii neutrofilelor în această zonă. Leucocitoza poate atinge valori mari spre foarte mari (aspect leucemie) la pacienţii cu infarcte de mari dimensiuni, mai ales dacă aceştia nu sunt trataţi cu tehnici de reperfuzie coronariană. Dinamica leucocitelor este rapidă, nivelul lor ajungând în limitele normalului, de obicei, în primele cinci zile de la debutul infarctului. Persistenţa leucocitozei după acest interval de timp sugerează o suferinţă miocardică severă şi/sau asocierea sepsisului.
- *Fibrinogenul:* are o dinamică paralelă cu cea a leucocitelor.
- *Proteina C reactivă:* creşterea ei trădează implicarea reacţiei inflamatorii sistemice.
- *Procalcitonina:* este utilă în diagnosticul componentei septice a ŞC. Procalcitonina creşte rapid (3-6 ore) după declanşarea unei infecţii bacteriene, nivelele sale corelându-se cu gravitatea infecţiei bacteriene.

Sindromul de hipoperfuzie tisulară, care se manifestă prin:

- sindromul de retenţie azotată: creşterea rapidă a creatininei, ureei şi acidului uric - toate traducând, alături de oligoanurie, insu-

ficienta renală acută, urmare a DC scăzut şi a vasoc nstricţiei arteriolare din teritoriul splanhnic şi cutanat;

- sindromul de *hepatocitoliză* şi *hepatopriv* şi creşteri ale transaminazelor (predominant ale ALT) care pot ajunge Ia nivelul miilor; INR spontan crescut;

- acidoză severă metabolică/respiratorie cu ascensionări severe ale lactatului seric.

Ecocardiografia transtoracică şi/sau transesofagiană identifică disfuncţiile sistolice/diastolice ale VS/VD, creşterea presiunilor diastolice în VS/VD, hipertensiunea pulmonară, valvulopatiile preexistente, tulburările de kinetică şi complicaţiile mecanice ale infarctului miocardic. Ecocardiografia transesofagiană poate evalua mai corect severitatea unei insuficienţe mitrale acute şi existenţa/severitatea unei rupturi de sept interventricular. În infarctul miocardic acut, examinarea ecocardiografică devine obligatorie în contextul apariţiei şocului cardiogen.

Monitorizarea hemodinamică

Hemodinamic, ŞC se caracterizează prin hipotensiune arterială sistolică persistentă (de peste 30 minute) <90 mmHg, index cardiac < 2,2 l/min/m^2 (sub tratament inotrop pozitiv) sau <1,8 I/min/m^2 (în absenţa tratamentului inotrop), presiune telediastolică în ventriculul stâng (LVDP) > l5 mmHg şi/sau presiune diastolică în ventriculul drept (RVDP) > 1O-I5 mmHg şi presiunea de „înfundare" a capilarului pulmonar (PCWP) de > l5 mmHg [l].

Monitorizarea hemodinamică la pacienţii cu ŞC conferă o siguranţă diagnostică şi terapeutică, mai ales în contextul susţinerii hemodinamice mecanice [10, 11, 12]. Monitorizarea hemodinamică se face prin cateter Swan Ganz şi cateter arterial. Toate aceste aspecte sunt judecate prin prisma monitorizării hemodinamice continue, în funcţie de trei parametri esenţiali: puterea cardiacă (CPO = indexul cardiac x presiunea medie arterială, valoare normală >0.6), presiunea telediastolică ventriculară stângă şi indexul pulsatilităţii arteriale pulmonare (PAPI = (presiunea sistolică pulmonară - presiunea diastolică pulmonară)/presiunea din atriul drept, valoare normală >0.9).

Coronarografia şi ventriculografia trebuie efectuate la toţi pacienţii cu ŞC a cărei cauză este suspectată ca fiind un sindrom coronarian acut. O astfel de abordare poate fi salutară Ia un pacient cu ŞC, reperfuzia coronariană alături de susţinerea hemodinamică fiind practic singurele modalităţi care pot ameliora consistent prognosticul unui pacient cu ŞC.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Alte cauze de hipotensiune arterială la pacienţii cu infarct miocardic

Hipotensiunea arterială este frecventă la pacienţii cu infarct miocardic încă de Ia debutul acestuia. Hipotensiunea arterială nu înseamnă însă automat ŞC la aceşti pacienţi, în special în primele ore de la debut. Aşa după cum am specificat mai sus, ŞC apare relativ rar la debutul infarctului. Două sunt situaţiile frecvente de hipotensiune arterială întâlnite la pacienţii cu infarct şi etichetate greşit ca fiind expresia unui ŞC. Definirea parametrilor mai sus menţionaţi: index cardiac, rezistenţele vasculare şi presiunile telediastolice fac uşor diagnosticul diferenţial [10].

Sindromul hipotensiune-bradicardie, întâlnit frecvent la pacienţi cu STEMI posteroinferior. Mecanismul acestuia este sindromul Bezold-Jarich (hipertonie vagală indusă de stimularea receptorilor vagali localizaţi pe peretele postero-inferior al VS, cu dilataţie arteriolară şi bradicardie sinusală reflexă. Hipotensiunea arterială a acestor pacienţi este datorată creşterii diametrului patului vascular prin arteriolodilataţie Ia un volum vascular normal. Soluţia terapeutică a acestor pacienţi este umplerea volemică şi administrarea de atropină (*exceptând blocurile infranodale).*

Hipovolemia indusă de deshidratare şi/sau de utilizarea intempestivă a diureticelor şi/sau a medicaţiei antihipertensive. Deshidratarea poate apărea în special la pacienţii cu STEMI

anterior, prin pierderi de lichide prin transpiraţii profuze şi prin vărsături. Aceşti pacienţi au tahicardie sinusală şi hipotensiune arterială, dar nu au semnele de hipoperfuzie periferică (respectiv, nu au tegumente reci, cianoză, aspect marmorat).

Şocul cardiogen În cardiopatii care mimează infarctul miocardic

Miocardita acută severă poate mima perfect un infarct miocardic atât clinic (durere toracică), cât şi electrocardiografic (supradenivelare de segment ST care nu de puţine ori apare ca fiind localizată într-un anumit teritoriu şi nu difuză, aşa cum este prezentat clasic) şi bioenzimatic (creşterea troponinelor şi a CK-MB). Contextul clinic infecţios, prezenţa frecăturii pericardice încă de la debutul bolii, aspectul ecocardiografic de hipokinezie difuză pot contribui la diagnosticul diferenţial. Coronarografia, efectuată nu de puţine ori la aceşti pacienţi, indică coronare epicardice permeabile sau cu stenoze nesemnificative, aspecte care, în contextul anamnestic şi clinic, orientează diagnosticul spre miocardită.

Trombembolismul pulmonar poate fi uşor confundat cu STEMI, atât clinic (durere toracică, dispnee, sincopă, tablou clinic de insuficienţă cardiacă dreaptă), cât şi electrocardiografic (aspect de undă Q cu sau fără supradenivelare de segment ST în derivaţia DIII - unda S în derivaţia DI - aspecte care mimează un infarct miocardic inferior - sau supradenivelare de segment ST în V1-V3 - aspect care mimează un STEMI anteroseptal - sau combinaţia acestor modificări ECG - aspect care mimează un STEMI septal profund) şi enzimatic (creşteri ale troponinei şi/sau ale CK-MB). Datele anamnestice (context emboligen), clinice (identificarea sursei emboligene - exemplu: tromboflebită profundă de membre pelvine), electrocardiografice (axa QRS deviată la dreapta, prin forţare de VD şi nu la stânga (aşa cum se întâmplă în STEMI inferior sau anteroseptal) şi ecocardiografice (dilatare/forţare de VD) tranşează diagnosticul diferenţial (+ *D-dimeri* + *angio-CT arteră pulmonară).*

Şocul non-cardiogen

Şocul septic apărut la un pacient cu infarct miocardic (prin infecţii bronhopulmonare, infecţii de cateter etc.) are un tablou clinic diferit decât cel al şocului cardiogen. La aceşti pacienţi prăbuşirea hemodinamică este urmarea arteriolodilataţiei sistemice indusă de citokinele proinflamatorii. Drept urmare, rezistenţa periferică este scăzută (şi nu crescută, aşa cum se întâmplă în ŞC) şi, prin urmare, extremităţile sunt calde. Debitul cardiac poate fi normal sau chiar crescut la aceşti pacienţi, în încercarea de a corecta hipotensiunea arterială indusă de arteriolodilataţie.

Şocul hipovolemic poate fi indus prin:

- hipovolemie absolută (exemple: prin utilizarea excesivă a diureticelor sau prin hemoragii majore): este caracterizat prin contrastul dintre absenţa congestiei (lipseşte hepatomegalia de stază, jugularele sunt normale sau chiar colabate, lipsesc ralurile pulmonare) şi prezenţa semnelor de hipoperfuzie tisulară, urmare a arterioloconstricţiei compensatorii).

TRATAMENT

identificarea etiologiei şocului cardiogen. Instituirea instantanee a unei anumite conduite considerată standard în afara unei înţelegeri corecte a mecanismului care a condus la instalarea şocului poate avea consecinţe dramatice. Din acest motiv, pacientul trebuie examinat complet, trebuie să i se facă imediat o electrocardiogramă, o radiografie pulmonară şi o ecocardiografie (toate recomandări de clasă IC), trebuie instituită monitorizarea hemodinamică neinvazivă (inclusiv saturaţia cu oxigen a sângelui arterial - recomandare IC) şi (dacă pacientul se află într-o unitate spitalicească) să se recolteze imediat hemoleucograma completă, markerii de necroză miocardică, glicemia, testele funcţionale renale, testele funcţionale hepatice, testele de coagulare, ionograma, TSH (toate recomandări de clasă IC), peptidele

natriuretice (recomandare de clasă IA) şi echilibrul acidobazic (recomandare de clasă UaC)[9].

În felul acesta:

1. Se poate identifica: fie un sindrom coronarian acut, ca şi cauză a ŞC, fie alte cauze de ŞC, fie un alt tip de şoc;

2. La pacienţii cu infarct miocardic complicat cu ŞC pot fi evitate câteva erori des întâlnite în practică:

- confundarea cu ŞC a sindromului bradicardie/hipotensiune (întâlnit des la pacienţii cu STEMI posteroinferior) şi administrarea de simpaticomimetice la aceşti pacienţi (tratamentul corect constând în umplere volemică şi administrare de atropină);

- confundarea cu ŞC a hipotensiunii arteriale datorată hipovolemiei prin deshidratare (prin transpiraţii profaze şi vărsături) la unii dintre pacienţii cu STEMI şi administrarea de simpaticomimetice la aceşti pacienţi (tratamentul corect constând în umplere volemică). „Biciuirea" cordului cu simpaticomimetice în condiţii de hipovolemie conduce la tahicardizarea excesivă a acestuia şi la aritmii maligne;

- ignorarea infarctului de ventricul drept la pacienţii cu STEMI posteroinferior şi interpretarea hipotensiunii arteriale ca fiind strict rezultatul disfuncţiei de ventricul stâng. Tratamentul corect constă în umplere volemică şi administrarea medicamentelor vasoactive ulterior dacă este necesar;

- confundarea ŞC secundar unei disecţii de aortă extinsă pe arterele coronare şi/SAU complicată cu tamponadă pericardică hemoragică cu un STEMI complicat cu ŞC. La pacienţii cu disecţie de aortă, administrarea de anticoagulante şi/sau fibrinolitice poate fi fatală;

- confundarea unei tamponade pericardice de altă cauză decât cea din disecţia de aortă cu ŞC prin disfuncţie de ventricul stâng;

- confundarea unui şoc septic cu ŞC;

- confundarea dispneei de origine respiratorie (peptide natriuretice în limite normale) cu cea de origine cardiacă (nivele crescute ale peptidelor natriuretice).

Monitorizare non-invazivă standard

- tensiunea arterială;
- frecvenţa cardiacă;
- frecvenţa respiratorie;
- saturaţia cu oxigen a sângelui arterial;
- temperatura.

Instituirea suportului respirator

În funcţie de gravitate (tablou clinic, tahipnee, SaO_2 <90 mmHg), fie se va administra 02 pe mască, fie se va apela la ventilaţia noninvazivă (CPAP, BIPAP), fie pacientul va fi asistat şi ventilat mecanic.

Monitorizarea invazivă (linii venoase centrale şi arteriale, recomandare de clasă IC a ghidului[9], în special la pacienţii cu stare foarte gravă care nu răspund la tratamentul iniţial. Recent, s-a demonstrat că folosirea precoce a suportului mecanic percutan, chiar înaintea medicaţiei inotrope, a scăzut semnificativ mortalitatea. Suportul mecanic condus corect înseamnă cateterizare invazivă complexă şi monitorizare continuă, cu urmărirea parametrilor mai sus menţionaţi (monitorizarea hemodinamică)[10, 12, 13].

Principiile terapeutice ale tratamentului ŞC, bazate pe monitorizarea hemodinamică invazivă şi implementarea de noi algoritme.

Analiza mortalităţii din ŞC în IMA, din perioada 2005-2013[14], a arătat o creştere a mortalităţii intraspitaliceşti de la 27 la 30%, iar în laboratorul de cateterism de la 15 la 20%. Mai mulţi factori sunt incriminaţi în această evoluţie: algoritmi ineficienţi, creşterea timpului de ischemie la aceşti pacienţi prin întârzierea transportului, complexitatea leziunilor coronariene şi, mai ales, adresabilitatea acestor bolnavi în centre cu experienţă redusă, sub 500 de proceduri de angioplastie per an.

În aceste circumstanţe, a apărut recent „The Detroit Cardiogenic Shock Initiative"[2] care im-plică următoarele etape succesive de diagnostic şi tratament (Figura 2).

• *Includere:* **IMA definit plus semne de şoc cardiogen:**

- tensiune arterială <90/60 sau necesar de vasopresoare sau inotrope pentru susţinerea tensiunii arteriale la aceşti parametri;

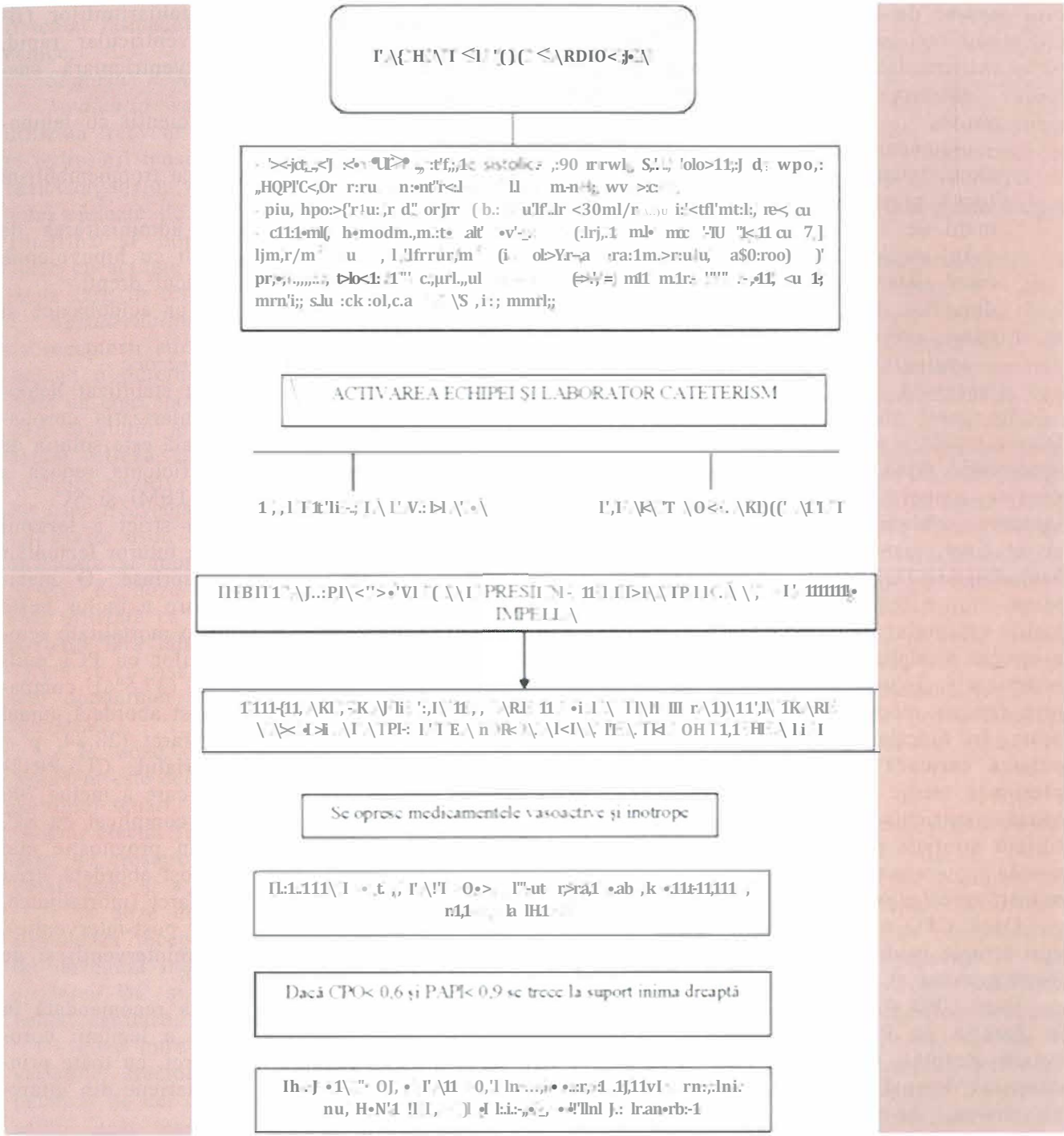


Figura 2. - Algoritmul Detroit de abordare a şocului cardiogen.
ŞC: Şoc cardiogen; *CPO:* puterea cardiacă; *PAPI:* indicele de pulsatilitate al arterei pulmonre; *PWP:* presiunea capilară pulmonară; VS: ventricul stâng.

- semne de hipoperfuzie de organ: extremităţi reci, oligurie, acidoză lactică;
- activare laborator de cateterism cardiac:
  - obţinerea de acces femural arterial şi venos;
  - obţinerea debitului cardiac sau a presiunii telediastolice a ventriculului stâng (dacă presiunea telediastolică este mai mare de 15 mmHg sau debitul cu indexul cardiac :S2.2 I·min-1 ·m-^{2} se implantează sistem mecanic de susţinere hemodinamică tip Impella (suport hemodinamic pre-revascularizaţie);
  - angiografie coronariană şi reperfuzie mecanică.

Tot acest algoritm se bazează pe identificarea rapidă a şocului, iniţierea suportului hemodinamic rapid înainte de stentare *(„RAPID* door to support"), monitorizare hemodinamică invazivă, scăderea suportului presor şi inotrop şi, în final, managementul suportului mecanic hemodinamic (înlăturarea, menţinerea sau plasarea unui sistem mai robust). Întârzierea folosirii suportului mecanic, când a fost necesar, a crescut mortalitatea cu 9% cu fiecare oră de întârziere[12]. Toate aceste aspecte sunt judecate prin prisma monitorizării hemodinamice continue, în funcţie de trei parametri esenţiali: puterea cardiacă (CPO = indexul cardiac x presiunea medie arterială), presiunea telediastolică ventriculară stângă şi indexul pulsatilităţii arteriale pulmonare (PAPI = (presiunea sistolică pulmonară - presiunea diastolică pulmonară)/presiunea din atriul drept).

Dacă CPO >0,6 şi PAPI >0,9, se poate opri terapia medicamentoasă vasoactivă şi inotropă (similar se procedează pentru Impella).

Dacă CPO <0,6, există următoarele opţiuni, în funcţie de PAPI (reflectă funcţia ventriculară dreaptă): PAPI <0,9 - susţinere hemodinamică dreaptă; PAPI >0,9 - schimbarea pe un sistem he-modinamic mai robust sau asocierea acestuia la Impella[2].

Echilibrarea hemodinamică

Identificarea şi tratarea imediată a cauzelor reversibile

- conversia electrică a tahiaritmiilor (fibrilaţia atrială cu răspuns ventricular rapid, flutter-ul atrial, tahicardia ventriculară susţinută);
- pericardiocenteza la pacienţii cu tamponadă pericardică;
- tromboliza la pacienţii cu trombembolism pulmonar;
- umplerea volemică - administrarea de soluţii perfuzabile la pacienţii cu hipovolemie şi la cei cu infarct de ventricul drept;
- corectarea dezechilibrelor acidobazice şi electrolitice.

Reperfuzie coronariană precoce

Odată ce bolnavul a fost stabilizat hemodinamic, se trece la revascularizaţia coronariană. Reperfuzia intervenţională este soluţia de primă intenţie, dată fiind eficienţa redusă a trombolizei la pacienţii cu STEMI şi ŞC.

Abordarea intervenţională strict a leziunii răspunzătoare de infarct sau a tuturor leziunilor critice a stârnit dezbateri aprinse. O meta-analiză publicată în 2017, care a inclus peste 6.000 de pacienţi, a raportat o mortalitate semnificativ mai mare a pacienţilor cu PCI multivasculară în aceeaşi şedinţă (37,5%), comparativ cu pacienţii la care a fost abordată numai leziunea răspunzătoare de infarct (28,84, p = 0,001)15. De asemenea, trialul CULPRIT-SHOCK, publicat ulterior, şi care a inclus 706 pacienţi cu STEMI/NSTEMI complicat cu ŞC, a identificat o evoluţie şi un prognostic mai bun al pacienţilor la care a fost abordată strict leziunea răspunzătoare de infarct (mortalitatea, incidenţa insuficienţei renale post-intervenţie), dar cu o rată mai mare de reintervenţii şi de respitalizări în următorul an[16].

În acest context, strategia recomandată în prezent este abordarea strict a leziunii coronariene răspunzătoare de infarct, cu toate principiile unei angioplastii coronariene din infarctul acut necomplicat.

Suportul hemodinamic este o componentă centrală a tratamentului pacienţilor cu ŞC. În efortul de creştere a DC şi de ameliorare a perfuziei tisulare, suportul hemodinamic poate

fi tentat farmacologic şi/sau prin mijloace mecanice.

Suportul hemodinamic farmacologic

Medicaţia vasopresoare şi inotropă este utilizată frecvent la pacienţii cu ŞC, în speranţa redresării tensiunii arteriale, ameliorării perfuziei organelor vitale şi a menţinerii unei presiuni ridicate de perfuzie a coronarelor. norepinefrina şi dopamina sunt simpaticomimeticele cu acţiune predominant vasopresoare utilizate larg în tratamentul ŞC.

Noradrenalina (Norepinefrina) acţionează pe receptorii adrenergici alfa-I şi alfa-2, producând o puternică arterioloconstricţie şi mai puţin un efect inotrop pozitiv [1]. Ca urmare a creşterii presiunii arteriale medii, apare o bradicardie reflexă, motiv pentru care efectul cronotropic pozitiv direct este anulat, motiv pentru care frecvenţa cardiacă rămâne nemodificată sau creşte uşor. *Dopamina* are efecte vasoconstrictoare şi inotrop pozitive, care variază în funcţie de doza administrată. Cel mai adesea este utilizată ca alternativă la norepinefrină la pacienţi fără tahicardie sau cu tahicardie moderată şi cu risc crescut de tahiaritmii [1]. Efectele dopaminei sunt în funcţie de doza administrată:

- la doze de 0,5-2 mcg/kg/min, efectul dominant este cel de stimulare a receptorilor dopaminici renali, mezenterici, cerebrali şi coronarieni, efectul fiind vasodilataţie şi, după unele date, de creştere a diurezei prin creşterea fluxului renal şi a ratei de filtrare glomerulară;
- la doze de 5-10 mcg/kg/min, dopamina stimulează receptorii beta-I adrenergici, efectul devenind inotrop pozitiv, predominant prin creşterea DC şi, variabil, prin creşterea frecvenţei cardiace;
- doze între 2 şi 5 mcg/kg/min au efecte variabile: efectul vasodilatator poate fi contrabalansat de cel de creştere a volumului bătaie, astfel încât tensiunea arterială poate rămâne nemodificată. Un efect minor pe receptorii alfa poate creşte rezistenţa vasculară sistemică. Rezultanta acestor efecte poate fi creşterea presiunii arteriale medii;
- la doze >IO mcg/kg/min, efectul predominant este cel de stimulare a receptorilor alfa adrenergici. Drept urmare, se produce arterioloconstricţie şi creşterea rezistenţei vasculare sistemice. Efectul adrenergic al dopaminei este mai slab decât cel al norepinefrinei şi stimularea receptorilor beta-I adrenergici la doze care depăşesc 2 mcg/kg/min poate induce aritmii.

Dobutamina este un simpaticomimetic cu acţiune predominant beta-1 adrenergică şi efect minim alfa-I şi alfa-2 adrenergic, efectul fiind de tip inotrop pozitiv, cronotrop pozitiv şi, respectiv, vasodilatator. Prin aceste mecanisme, dobutamina creşte DC şi reduce rezistenţa vasculară periferică cu sau fără o mică reducere a tensiunii arteriale. Dobutamina nu are efectul dopaminei asupra patului vascular renal. Dobutamina este recomandată la pacienţii cu tensiune arterială sistolică nu foarte scăzută (nu sub 80 mmHg), cu index cardiac scăzut şi PCWP crescută. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi dezechilibru hemodinamic moderat (fără hipotensiune), dobutamina poate fi folosită în combinaţie cu nitroglicerina sau cu nitroprusiatul de sodiu i.v.: dobutamina va creşte debitul cardiac şi va reduce postsarcina, pe când nitroglicerina/nitroprusiatul vor reduce presarcina prin venodilataţie.

Precizări:

- ghidurile actuale sugerează utilizarea iniţială a noradrenalinei (0.5-0.4 μg·kg-1 ·min-1) pentru redresare tensională, iar a dopaminei (0.5-2 μg·kg-l.min-1) doar după reperfuzie[1].
- administrarea substanţelor vasopresoare/inotrope în ŞC se face la pacienţi la care există deja o puternică arterioloconstricţie compensatorie indusă prin norepinefrina endogenă şi prin niveluri crescute de angiotensină II. Din aceste motive, efectul vasopresoarelor/inotropelor asupra DC poate fi limitat. Pe de altă parte, prin efectul lor de „biciuire", aceste sub-stanţe pot creşte munca inimii şi pot creşte PCWP cu efecte negative asupra performanţei cardiace. Drept urmare aceşti agenţi trebuie folosiţi în doze cât mai mici şi pe perioade

TABELUL 1 **Agenţi vasopresori şi inotropi pozitivi utilizaţi la pacienţii cu şoc cardiogen**[1]

		Receptorul activat				EFECTELE **HEMODINAMICE**
		a.I	p1	p2	Dopaminergic	
Vasocon1trlctoare						
Oopamina	0.5-2 µg·kg-1 ·min-1	-	+	-	+++	roEBIT CARDIAC
	5-10 µg·kg-1 ·min-1	+	+++	+	++	îîC, rREZISTENŢELE PERIFERICE (RP)
	10-20 µg·kg-l.min-1	++ +	++	-	++	îîRP, roc
Norepinefrina	0.05-0.4 µg·kg-l.min-1	++ ++	++	+	-	îîRP, roc
lnodllatatoare						
Oobutamina	2.5-20 µg·kg-l.min-1	+	+ + + +	++	-	îîOC, !RP, !REZISTENŢA PULMONARĂ(RP)
Milrinona	0.125-0.75 µg·kg-l.min-1	PO-3 inhibitor				roc, !RVP, !RP
Levosimendan	0.05-0.2 µg·kg-1 ·min-1	„Myofilament Ca^{2+} sensitizer, PD-3 inhibitor"				rco, !DC, !RP, !RP

cât mai reduse de timp. Există o relaţie liniară directă între creşterea numărului de agenţi vasopresori folosiţi şi a dozelor lor cu creşterea mortalităţii pacienţilor cu ŞC17_

Suportul hemodinamic mecanic. Rezultatele dezamăgitoare cu substanţele vasopresoarc/inotrope raportate de-a lungul anilor au condus la opinia actuală conform căreia ar trebui să se apeleze, în primul rând, la suport hemodinamic mecanic la pacienţii cu STEMI şi ŞC, în locul suportului farmacologic[2].

a. *Balonul intraaortic cu contrapulsaţie* (IABP) a fost mulţi ani considerat drept o soluţie salvatoare la pacienţii cu infarct miocardic complicat cu ŞC. Acest echipament se bazează pe un balon amplasat intervenţional din aortă, sub originea arterei subclaviculare stângi, şi care este umflat/dezumflat în timpul diastolei/sistolei ventriculare. La baza ideii creării acestui dispozitiv a existat prezumţia creşterii presiunii de irigare a coronarelor în momentul umflării balonului în diastolă (arterele coronare fiind perfuzate, în mod normal, în timpul diastolei ventriculare). După entuziasmul iniţial, date recente provenite din trialuri randomizate nu au confirmat utilitatea IABP la pacienţii cu STEMl şi ŞC trataţi prin angioplastie primară. Cele mai convingătoare date, în acest sens, au fost furnizate de trialul IABP-SHOCK, trial în care mortalitatea globală la 30 de zile, durata spitalizării în unităţile de terapie intensivă, incidenţa insuficienţei renale, a hemoragiilor majore, a accidentelor vasculare cerebrale, sepsisului şi a ischemiei arteriale periferice au fost practic identice la pacienţii la care s-a apelat sau nu la IA BP. Mortalitatea globală la 12 luni a fost, de asemenea, similară la pacienţii la care s-a utilizat sau nu IABP (52 versus 51%)18. La 6 ani, mortalitatea în trialul TABP-SHOCK a fost aproximativ 60%, fără a diferi între cele 2 grupe: cu sau fără balon de contrapulsaţie[19]. Totuşi, majoritatea evidenţelor fiind defavorabile pentru IABP, acesta este inclus în clasa de risc III a ultimului ghid european[9].

b. *Impella* este o minipompă axială intracateter, plasată în ventriculul stâng. Există şi un dispozitiv similar destinat insuficienţei ventriculare drepte severe. Impella aspiră sângele din ventriculi şi îl pompează în aortă/artera

pulmonară via intracateter printr-un dispozitiv de tip „tirbuşon". Impella este comercializată cu mărimi diferite, cele mai mici putând fi amplasate intervenţional (Impella CP cu debit până la 41/min), iar cele mari, care pot asigura un debit mai mare - chirurgical (Impella 5 cu debit de 5 1/min). Pe baza performanţelor sale hemodinamice, dovedite a fi superioare IABP, Impella a fost aprobată de către FDA pentru a fi folosit la pacienţii cu ŞC. Impella este desemnat ca şi principalul dispozitiv de asistare mecanică circulatorie în protocolul Detroit[2],[3]. Spre deosebire de ECMO, el decongestionează ventriculul stâng în ŞC din infarct, creşte presiunea intracoronariană, scade efortul inimii şi scade reacţia inflamatorie şi devine sistemul princeps în menţinerea hemodinamică, crescând DC, tensiunea arterială şi perfuzia coronariană[2], 3. Impella CP a crescut semnificativ supravieţuirea bolnavilor cu ŞC, indiferent de etiologie[20, 21]. Dispozitivul poate fi folosit până la 10 zile[22].

c. *Tandem Heart* este un dispozitiv care are două catetere, unul introdus intervenţional prin vena femurală şi, transseptal, în atriul stâng, iar celălalt în artera femurală, interconectate prin intermediul unei pompe. Sângele este preluat din atriul stâng şi pompat în sistemul arterial iliofemural, cu un debit de până la 4 1/min. Pentru funcţionarea optimă a acestui dispozitiv, este nevoie ca performanţa cordului drept să fie normală. Dispozitivul este aprobat de către FDA pentru a fi folosit pentru suport hemodinamic pentru perioada de 14 zile[22]. El s-a dovedit a fi superior IABP, prin creşterea indexului cardiac, a presiunii arteriale şi reducerea presiunii venoase centrale şi a presiunii de înfundare capilară pulmonară şi apare uşor superior faţă de Impella la scăderea presarcinii ventriculare stângi în detrimentul costului mai ridicat şi al dificultăţilor tehnice legate de inserţia lui.

d. *ECMO* (ExtraCorporeal Membrane Oxygenator) este un dispozitiv de tip by-pass cardiopulmonar. El poate fi de tip venovenos sau venoarterial (VA-ECMO). Deşi ambele pot asigura suportul ventilator, numai tipul venoarterial poate asigura suportul hemodinamic. Cateterul venos extractor se plasează în vena cavă inferioară la joncţiunea cu atriul, iar cel arterial în artera iliacă prin puncţie femurală comună. Se montează uşor, dar trebuie un tehnician specializat care să supravegheze procedura de susţinere hemodinamică. Dezavantajul dispozitivului este creşterea presarcinii şi postsarcinii ventriculului stâng. Din aceste considerente şi din cel al complicaţiilor locale trombotice, VA-ECMO are cea mai mare mortalitate dintre sistemele de susţinere hemodinamică şi, totodată, se cere completat ca şi ajustare hemodinamică cu Impella[23].

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Prognosticul pacienţilor cu ŞC a fost şi încă este sever. Înainte de era reperfuziei coronariene, mortalitatea raportată la pacienţii cu această complicaţie era de 80-90%. După introducerea pe scară largă a tehnicilor de reperfuzie, îndeosebi a reperfuziei intervenţionale, mortalitatea pacienţilor cu ŞC a început să se reducă până la valori de 42-50%, după diferite raportări[1, 12, 20]. Folosirea algoritmilor terapeutici şi, mai ales, a suportului mecanic precoce, înainte de angioplastie, a crescut supravieţuirea la 30 de zile de la 53% la 76%[20]. Predictori independenţi pentru mortalitate sunt: vârsta peste 70 de ani, prezenţa diabetului zaharat, a dializei, folosirea vasopresoarelor mai mult de 36 ore de la diagnostic, lactatul peste 3 mg¾ şi, mai ales, CPO <0,6W şi PAPi <1 la 24 ore după implementarea corectă a terapiei[20]. În registrul INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), rata de supravieţuire a ajuns la impresionanta cifră de 93% la 30 zile şi 70% la 2 ani[21].

BIBLIOGRAFIE

1. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a

scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017; 136:e232-e268. doi: IQ11/CIRCULATIONAHA.117.029532.
2. Basir MB, Schreiber T, Dix/on S, et al. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the Detroit cardiogenic shock initiative. Catheter Cardiovasc lnterv. 2018;9 I(3):454-461.
3. Basir, MB, Kapur, NK, Patel, K, et al. Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. Catheter Cardiovase [nterv. 2019; I- 11. https://doi.org/10.1002/ccd.28307.
4. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, LeJemtel T. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction-etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we cmergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? J Am Coli Cardio!. 2000; 36(3 Suppl A): 1063-70.
5. Ronda S, Asaumi Y, Yamane T, Nagai T, Miyagi T, Noguchi T, Anzai T, Goto Y, lshihara M, Nishimura K, Ogawa H, Jshibashi-Ueda H, Yasuda S. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. J Am Heart Assoc. 2014;3(5):e000984. doi: 10. I1/JAHA.114.000984.
6. Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, Slater JN, Forman R, Monrad ES, Talley JD, Hochman JS. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? J Am Coli Cardiol. 2000;36(3 Suppl A): 1I 1Q
7. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, Hochman JS, SHOCK Investigators. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Arch lntern Med. 2005;5(14):43.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SlS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS lnternational Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250.
9. Ponikowski P, Yoors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Sociery of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2016;37(27):2129-22.
10. Yabdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 16; 8 (8):e011991.
11. Baran, DA, Grines, CL, Bailey, S, et al. SCAI clinica! expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv. 2019; 1- 9. https://doi.org/10.I002/ccd.28329.
12. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S,. Tran HA, Epps KC, Singh R, Psotka M, Shah P, Cooper LB, Rosner C, Raja A, Barnett SD, Saulino P, de Filippi CR, Gurbel PA, Murphy CE, O'Connor CM. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. Journal of tbe American College of Cardiology 20 I9;73(13): 1659-1669.
13. Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, Dixon SR, Moses JW, Maini BS, Khandelwal AK, Ohman EM, O'Neill WW. Effect of early initiation of mechanical circulatory support on survival in cardiogenic shock. Am J Cardiol. 2017; I19:845-851.
14. Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA, Jneid H, Latif F, Karrowni W, Charitakis K, Feldman DN, Dakik HA, Mauri L, Peterson ED, Messenger J, Roe M, Mukherjee D, Klein A. Temporal trends and outcomes of patients undergoing percutaneous coronary interventions for cardiogenic shock in the setting of acute myocardial infarction: a report from the Cath-PCJ Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9: 341-351. doi: 10.1016/j. jcin.2015.10.039.
15. de Waha S, Jobs A, Eitel I, Poss J, Stiermaier T, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Zeymer U, Desch S, Thiele H. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock complicating acute

myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018;7(1):28. Epub 2017 Jul 13.

16. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek **JJ,** Noe M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska **J,** Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U, CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2017;377(25):2419. Epub 2017 Oct 30.
17. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, de Groot J, Bade J, Chen Z, Frid D, Dalen **JE.** Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. N Engl J Med. 1991;325(16):1117.
18. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012;367 (14): 1287.
19. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neuman F, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel C, Hambrecht R, Bohm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, de Waha-Thiele S. Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) Trial.Circulation. 2018; 138:395-403. doi: JO.I 161/CIRCULATIONAHA.118.038201
20 O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB, Dixon SR, Massaro JM, Maini B, Ohman EM. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. J Interv CardioI 2014;27:1-11. doi: 10.1111/joic.12080.
21. Acharya D, Loyaga-Rendon RY, Pamboukian SV, et al. Ventricular assist device in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardio! 2016;67: 1871-80.
22. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. European Heart Journal 2015; 36: 1223-1230
23. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. Intensive Care Medicine 2018;44(6):760-773.

CAPITOLUL

40 Bolile aortei toracice

Anatomia aortei 825
Patologia cronică a aortei 825
Anevrismul de aortă 825
Boli genetice cu afectare aortică 833
Sindroame aortice acute 833
Disecţia acută de aortă 833
Hematomul intramural 841
Ulcerul aortic penetrant 841
Ruptura (acoperită) a anevrismului aortic 842
Leziunea aortică post-traumatică 842
Pseudoanevrismul aortic 842
Disecţia aortică iatrogenă 843
Bibliografie 843

ANATOMIA AORTEI

Din punct de vedere anatomic aorta se împarte în două zone mari - *aorta toracică* (de la origine pana la diafragm) şi *aorta abdominală* (până la bifurcaţia în cele 2 artere iliace), care, la rândul lor, se împart, fiecare, în mai multe segmente, în funcţie de traiect şi sunt delimitate de originea ramurilor care se desprind (Figura 1).

Aorta *ascendentă* este primul segment al aortei şi este alcătuită din rădăcina aortică - începând de la nivelul inelului aortic până la nivelul joncţiunii sinotubulare, cuprinzând sinusurile Valsalva şi originea arterelor coronare - şi din porţiunea tubulară a aortei ascendente - delimitată distal de originea trunchiului arterial brahio-cefalic. Aorta se continuă printr-un segment transversal, numit *crosa aortică,* din care se desprind trunchiul arterial brahio-cefalic, artera carotidă comună stângă şi artera subclaviculară stângă. Aorta *descendentă* toracică începe distal de originea arterei subclaviculare stângi şi, în traseul său până la nivelul diafragmului, dă naştere arterelor bronşice, esofagiene, intercostale şi supradiafragmatice. Aorta *abdominală,* din care se desprind ramuri lombare pe toată lungimea ei, este împărţită, din motive clinico-patologice, în raport cu originea arterelor renale, într-un segment suprarenal, unde îşi au originea trunchiul celiac, şi artera mezenterică superioară, şi un segment infrarenal de unde porneşte artera mezenterică inferioară, şi care, terminal, se bifurcă în arterele iliace comune.

PATOLOGIA CRONICĂ A AORTEI

ANEVRISMUL DE AORTĂ TORACICĂ

Morfo-fiziopatologie

Peretele aortic este alcătuit din 3 straturi - intimă, medie şi adventice, distincte ca structură şi proprietăţi. Media reprezintă structura de rezistenţă a peretelui aortic fiind formată din celule musculare netede înglobate

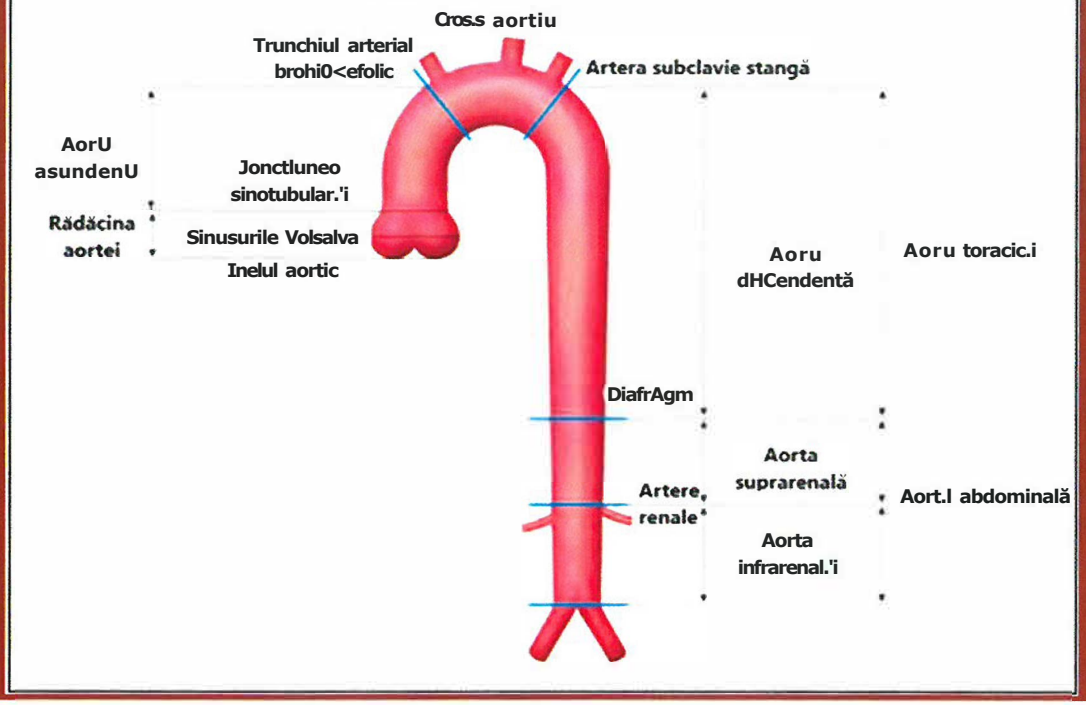


Figura I. - Segmentele aortei - modificat după „2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)". European Heart Journal (2014).

într-o matrice de elastină, colagen şi alte proteine structurale (fibrilină, laminină, glicozaminoglicani, proteoglicani şi fibronectină)2. Anomalii de structură sau de sinteză a acestor proteine determină modificarea elasticităţii şi rezistenţei peretelui aortic, cauzând patologia aortică.

Mecanismele patologice responsabile de apariţia anevrismelor de aortă sunt reprezentate cel mai frecvent de *degenerescenţa medială - idiopatică* (fiziologică cu înaintarea în vârstă, accelerată de hipertensiune) sau asociată bolilor de colagen, urmate de *infecţia cronică, boli inflamatorii* cu afectare vasculară, sau prezenţa unor *leziuni la nivelul peretelui aortic* (ateroscleroza avansată, disecţia cronică sau traumatismul aortic)2.

Degenerescenţa medială, cea mai frecventă modificare prezentă în cazul anevrismelor aortice, se caracterizează prin scăderea numărului de celule musculare netede, fragmentarea fibrelor elastice şi acumularea de substanţă bazofilă în zonele acelulare de la nivelul mediei: concomitent cu creşterea stresului parietal, aceşti factori acţionează sinergic determinând scăderea rezistenţei peretelui aortic şi dilatarea lui, ducând la formarea anevrismului şi, uneori, la apariţia complicaţiilor asociate - hemoragia intramurală, disecţia de aortă sau ruptura peretelui aortic[1, 2].

Definiţie şi clasificare

Anevrismul de aortă *adevărat* reprezintă creşterea cu 50% a diametrului aortic faţă de valoarea normală stabilită pentru suprafaţa corporală, vârstă şi sex [1], iar morfologic, structura peretelui anevrismal include toate cele trei straturi specifice peretelui arterial - adventice, medie şi intimă. În general se consideră anevrism de aortă atunci când diametrul aortei ascen-

<lente depăşeşte 3.5-4 cm, respectiv 4 cm în cazul crosei aortice (Figura 2). Atunci când dilatarea aortei ascendente asociază dilatarea inelului aortic se utilizează termenul de anuloectazie aortică.

crosă aortică, anevrism toracic şi anevrism toracoabdominal. Alte clasificări împart anevrismele în funcţie de morfologie- anevrism sacciform şi anevrism fusiform, sau în funcţie de etiologie - degenerescenţa mediei (anevrism

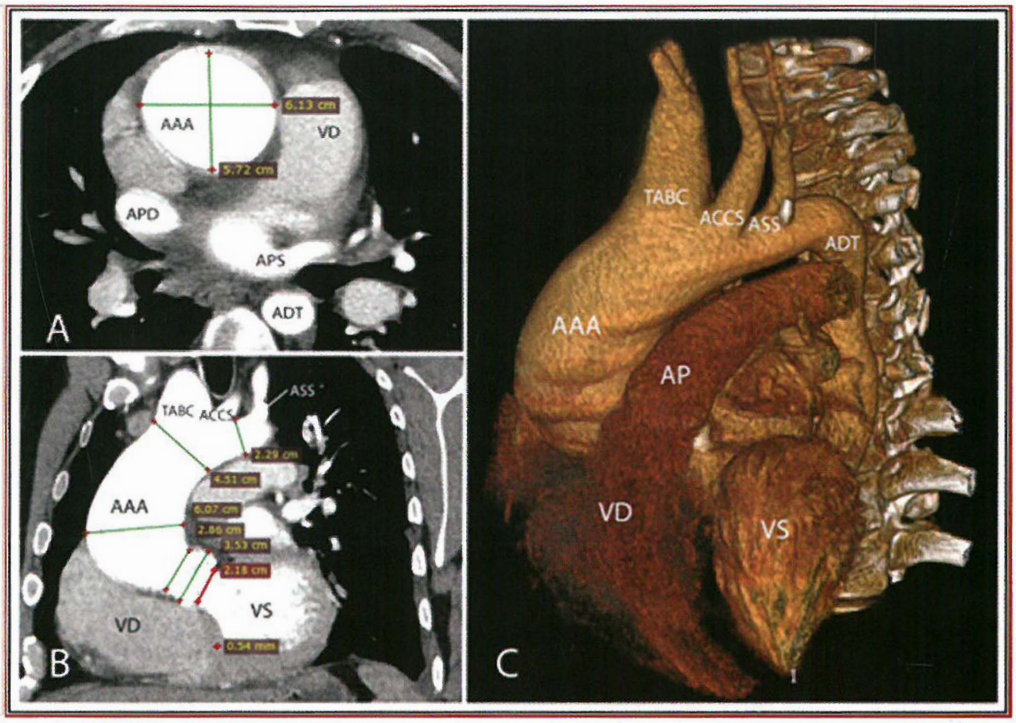
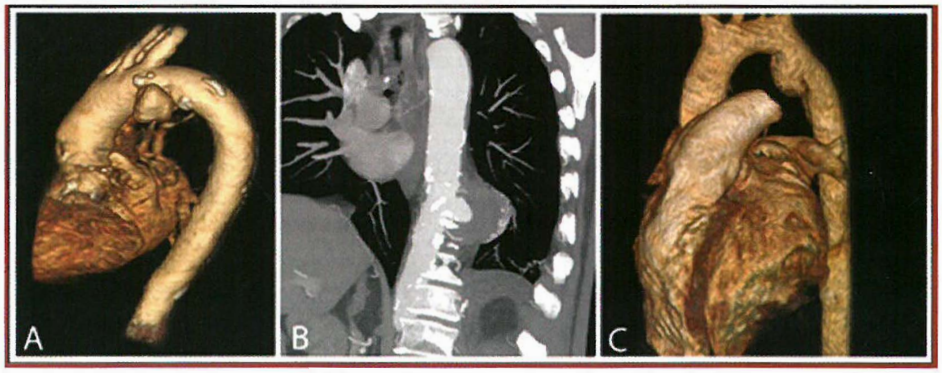


Figura 2. - Anevrism de aortă ascendentă şi crosă: A. aspect angio CT, secţiune transversală; B. aspect angio CT, secţiune coronală; C. reconstrucţie angio CT. *AAA* - anevrism de aortă ascendentă, *ACCS* - artera carotidă comună stângă, *ADT* - artera descendentă toracică, *AP* - artera pulmonară, *APS* - artera pulmonară stângă, *APD* - artera pulmonară dreaptă, *ASS* - artera subclavie stângă, *TABC* - trunchi arterial brahiocefalic, *VD* - ventricul drept, *VS* - ventricul stâng.



;Figura 3. - Pseudoanevrisme aortice (imagini CT): *A.* Pseudoanevrism de crosă aortică cu originea la nivelul unui ulcer aortic penetrant; *B.* Pseudoanevrism de aortă descendentă toracică cu originea la nivelul unui ulcer aortic penetrant; C. Pseudoanevrism de istm aortic posttraumatic.

Anevrismul de aortă *fals* (pseudoanevrismul) reprezintă o dilatare localizată a aortei, peretele aortic fiind alcătuit în zona respectivă doar din adventice şi, uneori, parţial din medie (Figura 3).

Anevrismele aortice se clasifică, în funcţie de localizare, în anevrism de rădăcină aortică, anevrism de aortă ascendentă, anevrism de

idiopatic, anevrismele din bolile genetice de ţesut conjunctiv, infecţia (anevrism micotic sau luetic), şi anevrismele din bolile inflamatorii (Tabelul I).

Tablou clinic şi diagnostic

De obicei, pacienţii cu anevrisme aortice toracice *necomplicate* sunt *asimptomatici* la

TABELUL 1 **Clasificarea anevrismelor aortei toracice**

- În funcţie de localizare:	
Aorta ascendentă	Inelul aortic ->originea trunchiului arterial brahiocefalic *rădăcina aortică + aorta ascendentă tubulară
Crosa aortică	Originea proximală a trunchiului arterial brahiocefalic ->originea distală a arterei subclaviculare stângi
Aorta descendentă toracică	Distal de originea arterei subclaviculare stângi ->diafragm •anevrism toracoabdominal - extensie dincolo de diafragm
- În funcţie de morfologie	
Fusiform	Dilataţie uniformă şi întinsă a unui segment aortic ce implică toată circumferinţa peretelui aortic
Sacciform	Dilataţie excentrică şi localizată a unui segment aortic ce comunică cu lumenul principal printr-o zonă îngustată (inel)
- În funcţie de etiologie	
Degenerescenţa medială	-idiopatică -accelerată în cazul bolilor genetice de ţesut conjunctiv: - Sindrom Marfan - Sindrom Ehlers-Danlos - Sindrom Loeys-Dietz - Anevrismele aortice toracice şi disecţiile familiale - Bicuspidia aortică - Sindromul Turner - Sindromul Noonan
Infecţia	-Anevrismul micotic -anevrismul sifilitic
Boli inflamatorii	-arterita Takayasu -boala Behçet -arterita cu celule gigante

momentul prezentării, astfel încât diagnosticul este stabilit în urma descoperirii incidentale în cursul investigaţiilor pentru alte afecţiuni2. În cazul anevrismelor aortice toracice *complicate, simptomatologia* este diferită în funcţie de mecanismul fiziopatologic implicat: compresiea poate produce - disfonie, stridor, disfagie, tuse, dispnee sau sindrom de cavă superioară, dilatarea inelului aortic - regurgitare aortică şi insuficientă cardiacă, disecţia de aortă - simptome diverse, ruptură - hipotensiune, sincopă (Tabelul 2).

TABELUL 2. **Tablou clinic în anevrismul de aortă toracică**

AAT necomplicat	asimptomatic
AAT complicat	simptomatic
compresie	- disfonie - elongaţia nervului laringeu recurent stâng - stridor - compresie traheală - disfagie - compresie esofagiană - dispnee, tuse - compresie pulmonară cu atelectazie asociată - pletoră, cianoză şi edem în pelerină - compresie venă cavă superioară
dilatarea inelului aortic	- regurgitare aortică - insuficienţă cardiacă
ruptură	-hipotensiune, sincopă, tamponadă, hemotorax, şoc
Semne clinice - formaţiune pulsatilă palpabilă în incizura suprasternală - turgescenţă jugulară/sindrom cavă superioară-secundară compresiei venei cave superioare - suflu diastolic de regurgitare aortică, semn Duroziez, puls Quincke - fenotip Marfanoid (raportului lungime braţe/înălţime >1.05, semnul pumnului, semnul policelui, pectus carinatum/excavatum, hiperlaxitate articulară, luxaţie de cristalin, miopie) - fenotip Loeys-Dietz(sclere albastre, hipotelorism, uvula bifidă, retrognaţie, arahnodactilie)	

Explorările paraclinice sunt diferite ca accesibilitate, complexitate şi valoare diagnostică. Metodele imagistice includ radiografia toracică (Figura 4), ecocardiografia transtoracică şi transesofagiană, tomografia computerizată (Figura 2) şi rezonanţa magnetică, fiecare cu avantajele şi dezavantajele specifice metodei2, 3 (Tabelul 3). Dezvoltarea şi utilizarea acestor metode de diagnostic folosind măsurători seriate şi standardizate au contribuit

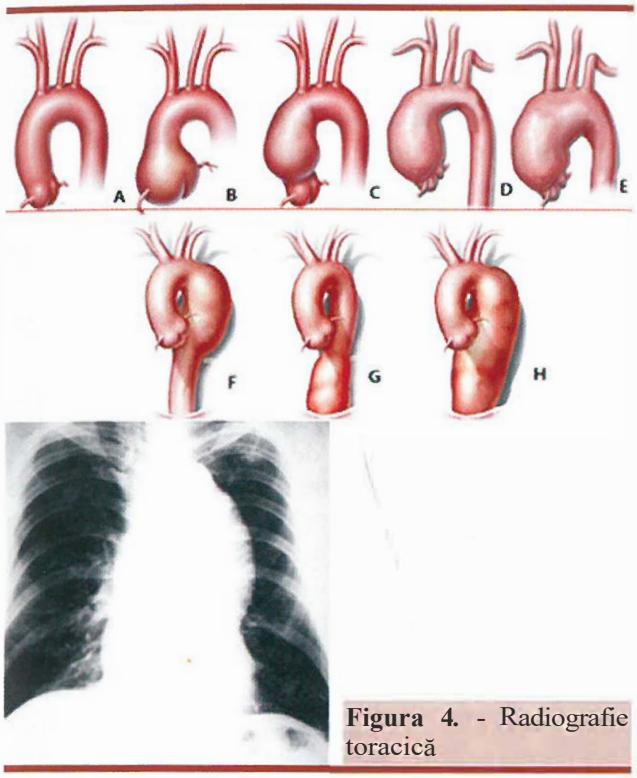


Figura 4. - Radiografie toracică

TABELUL 3. **Metode de diagnostic**

Investigaţie	Comentarii
Radiografia toracică	
- lărgirea mediastinului superior - compresia sau devierea traheei/esofagului - calcificări aortice	- specificitate diagnostică scăzută
Ecocardiografia (transtoracică/transesofagiană)	
- morfologia aortei toracice (<lilatare, fald, lumen fals/adevărat, tromboză, ateromatoză) - morfologia şi funcţia valvei aortice (bicuspă/tricuspă, regurgitare, dilatare inel) - morfologia şi funcţia ventriculului stâng - afectarea ostiilor coronare - prezenţa hemopericardului/hemotoraxului	- non-invazivă sau minim-invazivă - accesibilă pentru screening şi diagnostic - utilă în managementul pacientutui instabil
Tomografia computerizată (angioCT)	
- morfologia aortei toracice (dilatare, fald, lumen fals/adevărat, tromboza luminală, ateromatoza, ulcerul aortic penetrant) - extensia şi diametrul anevrismului - **originea ramurilor aortice** - compresia structurilor adiacente	- permite diagnosticul, - stratificarea riscului şi strategia terapeutică - durata scurtă a **examinării** - imagini tridimensionale - disponibilitate largă - nefrotoxicitate - iradiere
Imagistica prin rezonanţi magnetici;	
- morfologia aortei toracice	- hmItată datorită accesibilităţii reduse şi duratei examinării - permite examinări seriate fără riscul de iradiere sau nefrotoxicitate

semnificativ la stratificarea riscului şi stabilirea strategiei terapeutice, având ca rezultat îmbunătăţirea rezultatelor tratamentului. Screening-ul se efectuează la pacienţii cu risc înalt precum cei cu sindrom Marfan sau alte boli de ţesut conjunctiv, şi poate fi luat în considerare la rudele de gradul I ale pacienţilor cu bicuspidie valvulară aortică.

Evoluţia naturală

Istoria naturală a anevrismelor aortice toracice este în parte necunoscută datorită evoluţiei asimptomatice până la debutul simptomatologiei. Mai multe date sunt cunoscute prin extrapolare de la pacienţii cu sindrom Marfan unde apariţia şi progresia anevrismului de aortă toracică beneficiază de o urmărire mai atentă. Se consideră că dimensiunea (diametrul >6 cm[4]), rata de creştere (0.7 mm/an vs. 0.8 mm/10 ani în populaţia nor-mală[5, 6]) şi etiologia anevrismelor aortei toracice (sindrom Marfan[7], bicuspidia aortică[8]) reprezintă factorii cu impact semnificativ asupra evoluţiei naturale în cadrul acestei patologii. Cea mai frecventă complicaţie cardiovasculară la pacienţi cu sindrom Marfan este reprezentată de dilatarea progresivă a rădăcinii aortice, care apare iniţial la

nivelul sinusurilor Valsalva şi se poate complica cu regurgitare aortică, disecţie acută de tip A sau ruptură aortică, acestea fiind cauzele primare de deces anterior apariţiei tratamentului chirurgical actual[7, 2]. Bicuspidia aortică asociază un risc suplimentar de dilatare a aortei ascendente, care nu este eliminat prin simpla corecţie a patologiei valvulare, necesitând înlocuirea înregii rădăcini aortice[9, 10]. Sindromul Loeys-Dietz este o boală de ţesut conjunctiv cu un profil cardiovascular ce asociază disecţia la o vârstă fragedă şi la dimensiuni mai mici decât în cazul anevrismelor idiopatice[2].

Indicaţii terapeutice şi tratament

Având în vedere evoluţia relativ asimptomatică, dar progresivă, a anevrismului de aortă toracică, terapia nechirurgicală urmăreşte scăderea ratei de creştere şi reducerea riscului de disecţie sau ruptură prin tratament medicamentos (P-blocante - scad dp/dt, reducând astfel forţa de impact a ejecţiei aortice), controlul factorilor de risc (fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemia şi ateroscleroza) şi monitorizarea prin investigaţii imagistice seriate până la momentul tratamentului chirurgical/ intervenţional[2]. Dimensiunea anevrismului aortic reprezintă factorul cheie în decizia de tratament chirurgical/intervenţional, riscul de disecţie sau ruptură fiind semnificativ crescut atunci când diametrul aortic depăşeşte 55 mm pentru aorta ascendentă, respectiv 60 mm pentru aorta descendentă[3]. Prezenţa altor factori de risc creşte riscul complicaţiilor la valori sub acest prag, astfel încât indicaţia pentru intervenţie este stabilită mai precoce:

- 50 mm, la pacienţii cu sindrom Marfan sau cu valvă aortică bicuspidă şi factori de risc;
- 45 mm pentru pacienţii cu sindrom Marfan şi factori de risc;
- 55 mm pentru anevrismul de aortă descendentă ce poate fi tratat endovascular.

Prezenţa simptomatologiei şi statusul hemodinamic stabilesc caracterul de urgenţă în momentul prezentării, determinând astfel tipul de investigaţie imagistică cu scop diagnostic şi prioritatea efectuării tratamentului chirurgical.

Intervenţia chirurgicală are ca scop rezecţia completă a ţesutului anevrismal şi înlocuirea acestuia cu un conduct protetic. În funcţie de localizarea şi extensia anevrismului, se pot efectua o serie de tehnici precum: interpoziţia aortică, operaţia Bentali, operaţia David, operaţia Yacoub, înlocuirea arcului aortic şi reimplantarea ramurilor supraaortice în bloc sau individual, fresh/frozen elephant trunk technique sau alte intervenţii hibride[11] (Figura 5).

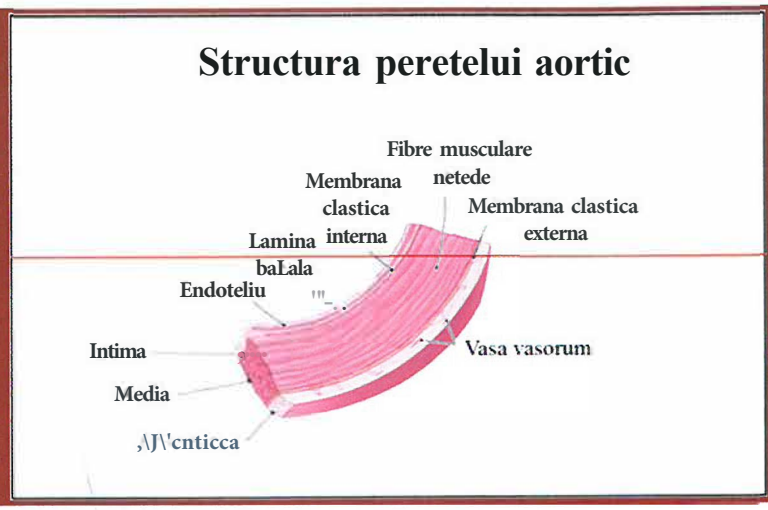
Interpoziţia aortică presupune înlocuirea aortei ascendente de la nivelul joncţiunii sinotubulare distal, cu un conduct protetic, când sinusurile aortice sunt de dimensiuni normale.

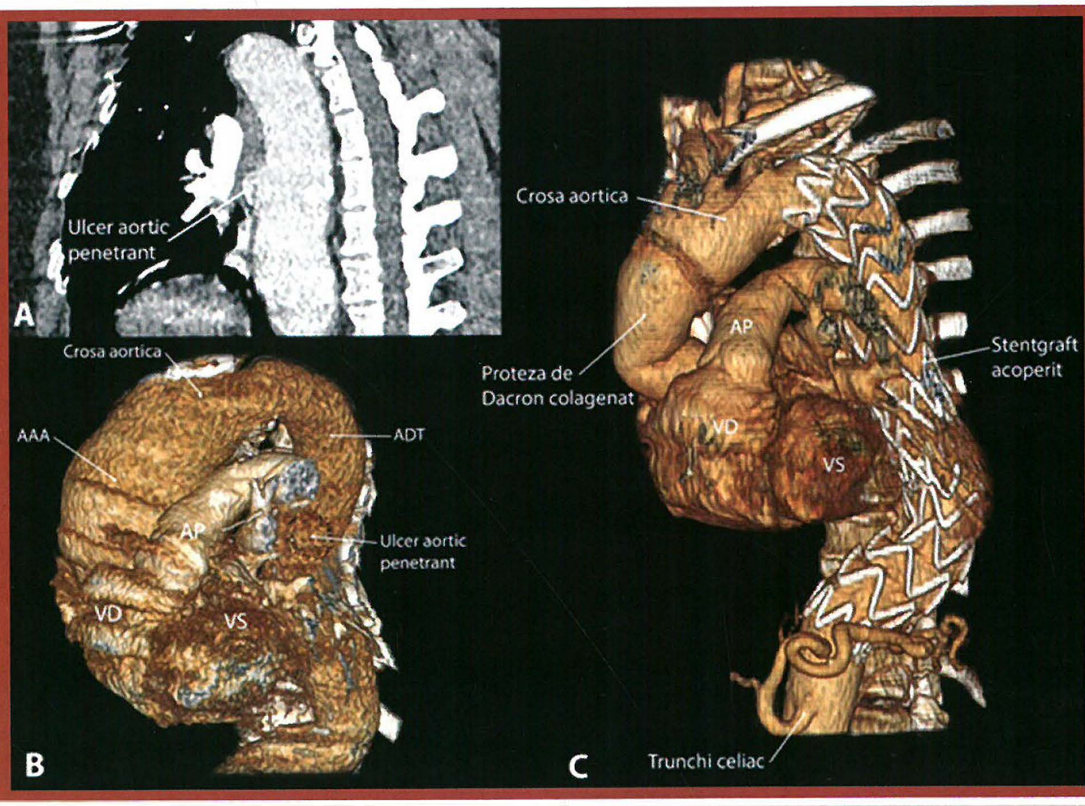
Când sinusurile aortice sunt dilatate, se înlocuieşte întreaga aortă ascendentă, de la nivelul inelului aortic inclusiv valva (operaţia Bentali) sau cu păstrarea valvei native (operaţia Tyrone-David, operaţia Yacoub).

Operaţia Bentali este înlocuirea rădăcinii aortice cu un conduct valvulat, cu reimplantarea arterelor coronare; mobilizarea ostiilor coronare pentru reimplantare poate fi dificilă[12], existând mai multe tehnici prin care se poate asigura vascularizaţia arterelor coronare: operaţia Bentali modificată - bypass aorto-coronarian cu un grefon venos (venă safenă inversată) şi închiderea ostiului coronar respectiv, operaţia Cabrol - un conduct protetic care va fi anastomozat latero-lateral la nivelul protezei principale şi termino-terminal la nivelul ostiilor coronare, operaţia Cabrol modificat - două conducte protetice anastomozate latero-terminal la nivelul protezei principale şi termino-terminal la nivelul ostiilor coronarle (Figura 6).

Operaţiile Tyrone-David (tehnica reimplantării)[13] şi Yacoub (tehnica remodelării) diferă prin modul în care este implantată valva aortică nativă în conduct: înăuntrul conductului, la prima, în acest fel se recalibrează şi fixează şi „inelul aortic" virtual, respectiv sutura unui conduct croit să respecte conturul inserţiei valvulare, la cea de-a doua[14].

Operaţia Wheat se practică în cazul anevrismelor de aortă ascendentă, la care rădăcina

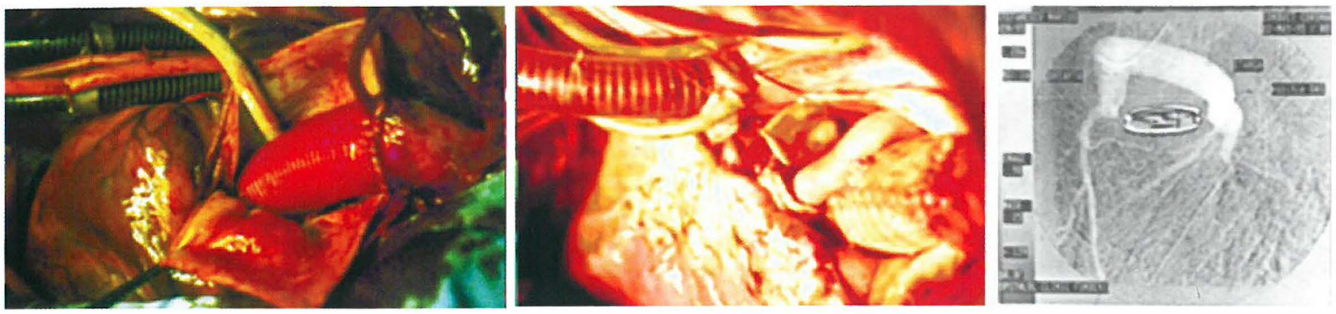




;Figura 5. - Tratamentul hibrid al patologiei aortei.

aortică este normală, dar cu afectare valvulară importantă, şi presupune înlocuirea valvei aortice cu o proteză mecanică sau biologică (în funcţie de vârsta pacientului), urmată de înlocuirea aortei ascendente cu prezervarea rădăcinii aortice.

Procedura Ross presupune înlocuirea rădăcinii aortice cu trunchiul arterei pulmonare şi



a b c

Figura 6. - Operaţii cu conduct valvular: *a.* Op. Bentali *b.* Op. Cabrol: *c.* Op. Cabrol- angio postop.

reimplantarea ostiilor coronare, urmând ca în locul arterei pulmonare să fie implantat un homograft pulmonar decelularizat[15]. Tehnica are indicaţie limitată, fiind utilizată la pacienţii tineri la care se se încearcă evitarea anticoagulării şi a complicaţiilor acesteia pe termen lung.

Pentru anevrismele ce implică crosa aortică există o serie de tehnici ce permit înlocuirea acesteia şi reimplantarea ramurilor supraaortice folosind oprirea circulatorie în hipotermie moderată sau normotermie şi perfuzia cerebrală selectivă. Reimplantarea trunchiului arterial brahiocefalic, a arterei carotide stângi şi a arterei subclaviculare stângi se poate face în bloc (tehnica insulei prin anastomoza la un conduct simplu) sau individual (anastomoze termino-terminale la un conduct trifurcat). Dacă există şi o dilatare anevrismală a aortei descendente toracice, ce poate necesita o reintervenţie ulterioară chirurgicală sau intervenţională, se poate utiliza fresh/frozen elephant trunk technique[16], care constă intr-un segment de proteză ce rămâne flotant în lumenul anevrismal dincolo de anastomoza distală. Înlocuirea crosei şi aortei descendente printr-o procedură hibridă se poate face simultan, în aceeaşi operaţie (endoproteza toracică se pune anterograd, prin plaga chirurgicală şi se suturează cu proteză ce înlocuieşte arcul aortic) sau succesiv, în 2 timpi (Figura 5).

Tratamentul anevrismelor de aortă descendentă toracică poate fi chirurgical (înlocuirea segmentului dilatat anevrismal cu un conduct protetic), intervenţional (endoprotezarea)2, [26]. Un aspect important în timpul intervenţiilor la nivelul anevrismelor de aortă descendentă toracică este reprezentat de riscul de ischemie medulară, minimizat prin utilizarea unor tehnici specifice: prezervarea arterelor spinale prin păstrarea peretelui posterior aortic, hipotermia sistemică sau regională, drenajul lombar de lichid cefalorahidian, perfuzia aortică distală prin circulaţie activă sau pasivă, menţinerea unei presiuni optime de perfuzie prin suport farmacologic.

Supravieţuire şi complicaţii

Înlocuirea aortei ascendente reprezintă o procedură sigură şi eficientă în tratamentul anevrismelor de aortă ascendentă, cu o mortalitate perioperatorie de 2-5% şi o supravieţuire pe termen lung de 65% la 5 ani şi 55% la 7 ani [1•]. Înlocuirea rădăcinii aortice şi a aortei ascendente (utilizând conduct valvulat sau cu prezervarea valvei) asociază o mortalitate perioperatorie de 1-2%, cu riscul de reintervenţie de 17% la IO ani în cazul prezervării valvei aortice native (Yacoub >David)I0, [13, 14]. În chirurgia arcului aortic, morbiditatea şi mortalitatea au scăzut de-a lungul timpului, datorită modificării tehnicilor chirurgicale şi a progreselor metodelor precum protecţia cerebrală şi prevenţia embolizării la nivelul vaselor cerebrale; mortalitatea perioperatorie este de 13%, cu o supravieţuire pe termen lung de 61-82% la 5 ani şi 31-69% la 10 ani[2, 10]. Înţelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate şi per-

fecţionarea procedurilor chirurgicale pentru a permite reparaţii complexe fără creşterea morbidităţii şi mortalităţii perioperatorii rămân provocări în tratamentul anevrismelor de aortă toracică.

BOLI GENETICE CU AFECTARE AORTICĂ

Sindromul Marfan

Sindromul Marfan este cea mai frecventă boală de ţesut conjunctiv generatoare de patologie cardiovasculară, cu transmitere autozomal dominantă, dar cu fenotip variabil intra- şi inter-familial [17]. Sindromul Marfan este cauzat de o serie de mutaţii la nivelul genei pentru fibrilină-1 şi pentru receptorul de factor transformator de creştere 13 (TGFRl3), ce determină producerea defectuoasă de fibrilină şi creşterea activităţii TGF 13, care se traduce prin scăderea cantităţii de elastină şi dezorganizarea acesteia la nivelul peretelui aortic. Studii recente au arătat un exces de metaloproteinaze la nivelul peretelui aortic, responsabile de fragmentarea straturilor mediei elastice. Toate acestea determină elasticitatea anormală întâlnită în sindromul Marfan, ce duce în final la dilatarea peretelui aortic. Complicaţiile cardiovasculare includ prolapsul de valvă mitrală şi dilatarea ventriculară, dar dilatarea rădăcinii aortice reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate şi mortalitate prin insuficienţă aortică asociată, disecţie sau ruptură aortică. Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, conform criteriilor consensului Ghent revizuit [17].

Sidromul Ehlers-Danlos

Sindromul Ehlers-Danlos este o boală de ţesut conjunctiv cu transmitere autozomal dominantă cauzată de mutaţii la nivelul genei COL3A l, ce codifică colagenul de tip m [1s]_ Clasificarea actuală include 13 fenotipuri, dintre care, cel cu manifestare predominant vasculară, care asociază un risc important de ruptură a aortei toraco-abdominale sau a ramurilor sale principale.

Sindromul Loeys-Dietz

Sindromul Loeys-Dietz este o boală de ţesut conjunctiv cu transmitere autozomal dominată, cauzată de o serie de mutaţii la nivelul receptorilor factorilor transformatori de creştere (TGFBRl şi TGFBR2) ce determină scăderea conţinutului de elastină şi dezorganizarea fibrelor elastice la nivelul mediei aortei [19]. Descris ca un sindrom al anevrismului de aortă cu afectare sistemică importantă, fenotipul sindromului Loeys-Dietz este asemănător cu cel al sindromului Marfan, având însă câteva trăsături distinctive precum hipertelorismul, uvula bifidă, cleftul palatin şi tortuozitatea arterială generalizată. Sindromul Loeys-Dietz se distinge de celelalte boli de ţesut conjunctiv prin riscul cardiovascular crescut la vârste mai mici.

SINDROAME AORTICE ACUTE

Sindroamele aortice acute sunt o urgenţă medico-chirurgicală, incluzând o serie de afecţiuni ale aortei toracice, cu un tablou clinic asemănător, ce au în comun o leziune ce permite pătrunderea sângelui în structura peretelui aortic. În funcţie de mecanismul fiziopatologic şi elementele morfopatologice se disting următoarele entităţi: disecţia acută de aortă, hematomul intramural, ulcerul aterosclerotic aortic pentetrant, ruptura/fisura anevrismului aortic cronic, leziunea aortică posttraumatică, pseudoanevrismul aortic şi disecţia aortică iatrogenă l.

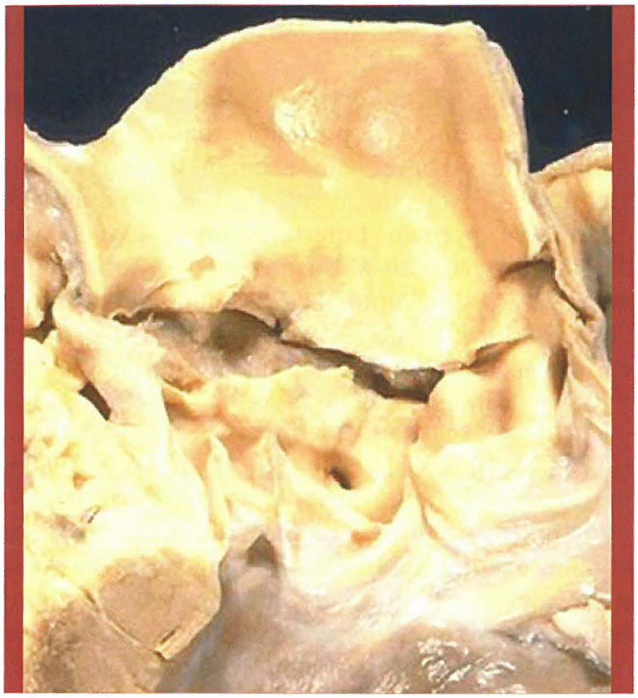
DISECŢIA ACUTĂ DE AORTĂ

Definiţie şi clasificare

Disecţia acută de aortă (DAA) este o boală cu debut brusc, ce asociază o ruptură transversală a intimei şi a straturilor interne ale mediei - numită poartă de intrare - unui clivaj longitudinal la nivelul treimii externe a mediei aortice, ducând la formarea unui canal cu flux paralel - numit lumen fals - ce se extinde distal şi, frecvent, proxima! de poarta

de intrare în aortă şi, uneori, la nivelul ramurilor ei (Figura 7).

Clasificările actuale (Figura 8) se bazează pe localizarea şi extensia DAA, cu impact asupra prognosticului şi implicit a tipului de tratament. Clasificarea Stanford a disecţiei acute de aortă se defineşte prin prezenţa (tip A) sau absenţa (tip B) disecţiei la nivelul aortei ascendente, indiferent de extensia ei în distalitate



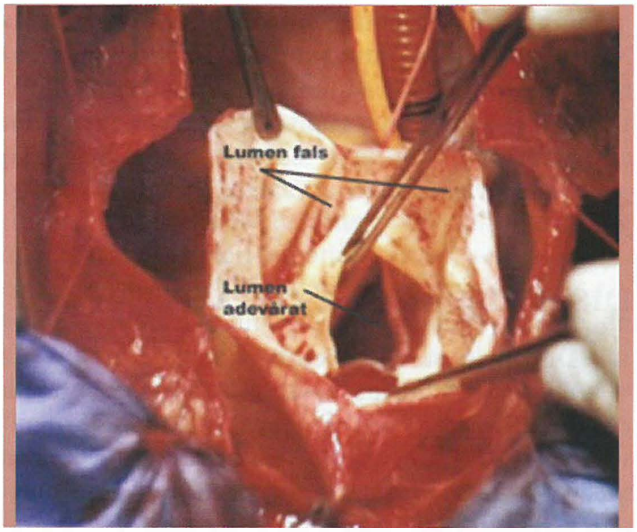


Figura 7. - Disecţie acută de aortă - *a:* poartă de intrare (aspect anatomo-patologic) *b:* lumen fals/adevărat (aspect intraoperator).

Clasificarea DeBakey face distincţie între localizarea şi extensia DAA astfel: tipul I - interesarea întregii aorte, tipul II - exclusiv aorta ascendentă şi tipul III - aorta descendentă3.

În funcţie de timpul de la momentul producerii leziunii şi momentul diagnosticului, disecţia aortică se împarte în: acută - mai puţin de 14 zile, subacută - între 15 şi 90 zile şi cronică - peste 90 zile.

Morfo-fiziopatologie

Disecţia acută de aortă este adesea asociată cu factori de risc precum hipertensiunea arterială necontrolată, fumatul, vârsta înaintată, ateroscleroza (doar în prezenţa dilatării peretelui aortic), anumite anomalii congenitale (bicuspidia aortică sau coarctaţia de aortă) sau anomalii genetice ce determină boli ale ţesutului conjunctiv cu dilatarea peretelui aortic (sindrom Marfan, sindrom Loeys-Dietz, sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner), statusul hiperdinamic (sarcina), traumatismele toracice sau traumatisme directe aortice iatrogene (cateterizare, canulare aortică, clampare aortică, balon de contrapulsaţie intraaortică)2.

Cel mai important mecanism fiziopatologic întâlnit în DAA este degenerescenţa mediei aortice, caracterizată histologic prin dezorganizarea fibrelor de elastină, scăderea numărului de celule musculare netede şi apariţia depozitelor de substanţă bazofilă (matrice extracelulară), modificări ce determină scăderea elasticităţii. Leziunea primară apare atunci când stresul parietal, reprezentat de produsul dintre diametrul aortic şi presiunea arterială, depăşeşte rezistenţa peretelui aortic[2]. Deşi creşterea diametrului aortic măreşte riscul de apariţie a DAA, studiile recente au arătat că valoarea diametrului aortic nu este un factor predictiv absolut, fapt dovedit prin apariţia DAA la diametre aortice sub 5 cm[20].

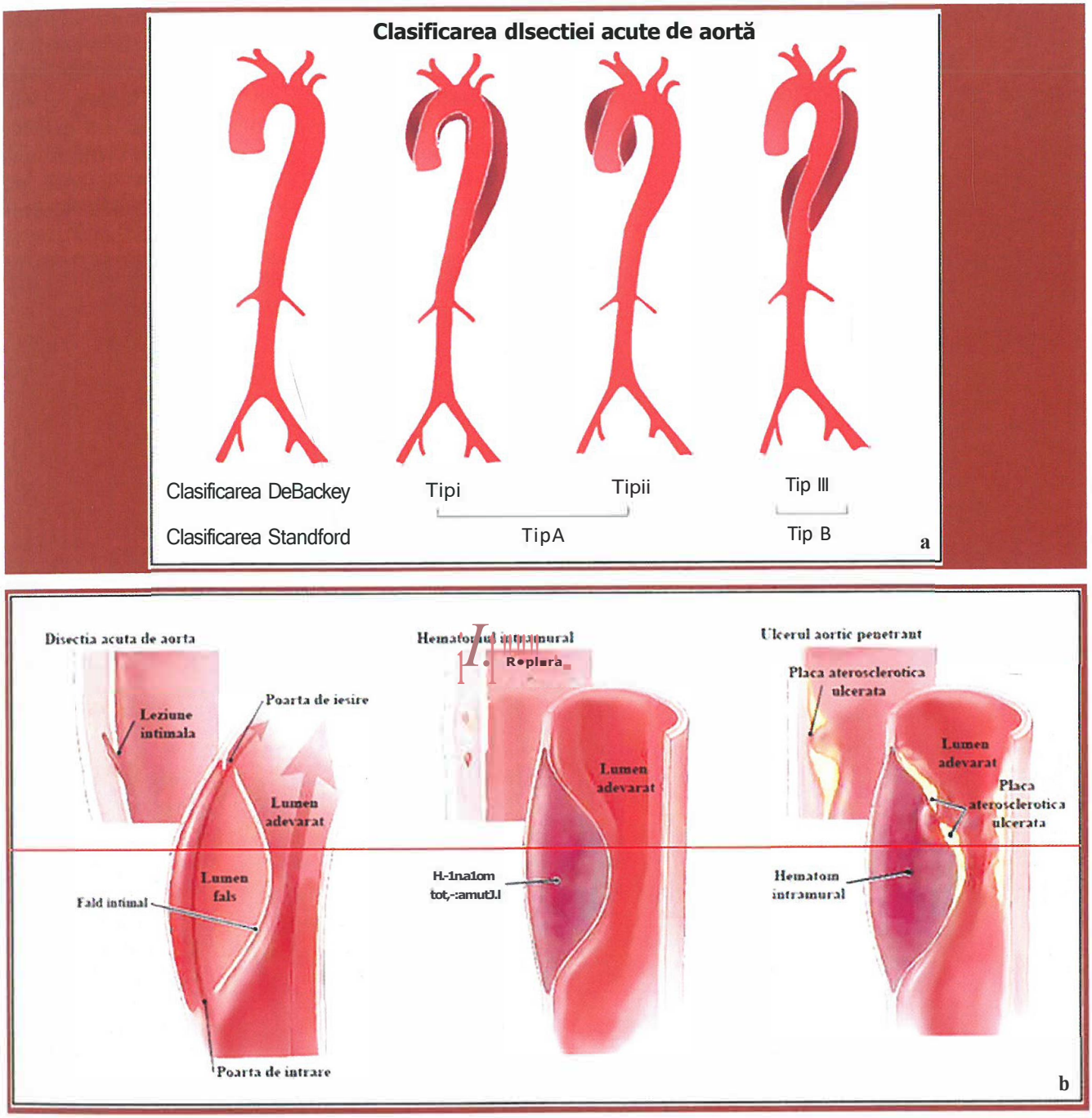


Figura 8. - Clasificarea disecţiei acute de aortă.

Indiferent de leziunea primară (controversată), fie că porneşte de la o ruptură intimală sau de la un hematom intramural, mecanismul fiziopatologic presupune pătrunderea sângelui şi clivarea stratului intern al mediei de cel extern, cu propagare longitudinală (antero- sau

retrogradă), cu traiect spiroid (rareori circumferenţial), cu formarea unui lumen adevărat şi a unui lumeo fals, ambele circulate, separate printr-o structură alcătuită din intimă şi parţial din medie[1] uneori cu mai multe comunicări între cele 2 !umene. La nivelul rădăcinii aortice, disecţia retrogradă poate provoca insuficienţa aortică prin 4 mecanisme (pierderea suportului cuspelor, dilatarea inelului aortic, dilatarea anevrismală a joncţiunii sino-tubulare sau prolapsul faldului de disecţie în ventriculul stâng), sau poate astupa, permanent sau intermitent, ostiumul coronar, cu tablou clinic şi ECG de sindrom coronarian acut. La nivelul crosei aortice, când lumenul fals se extinde de-a lungul convexităţii acesteia şi uneori pe ramurile crosei, poate obstrua originea acestor vase, determinând diferite grade de insuficienţă

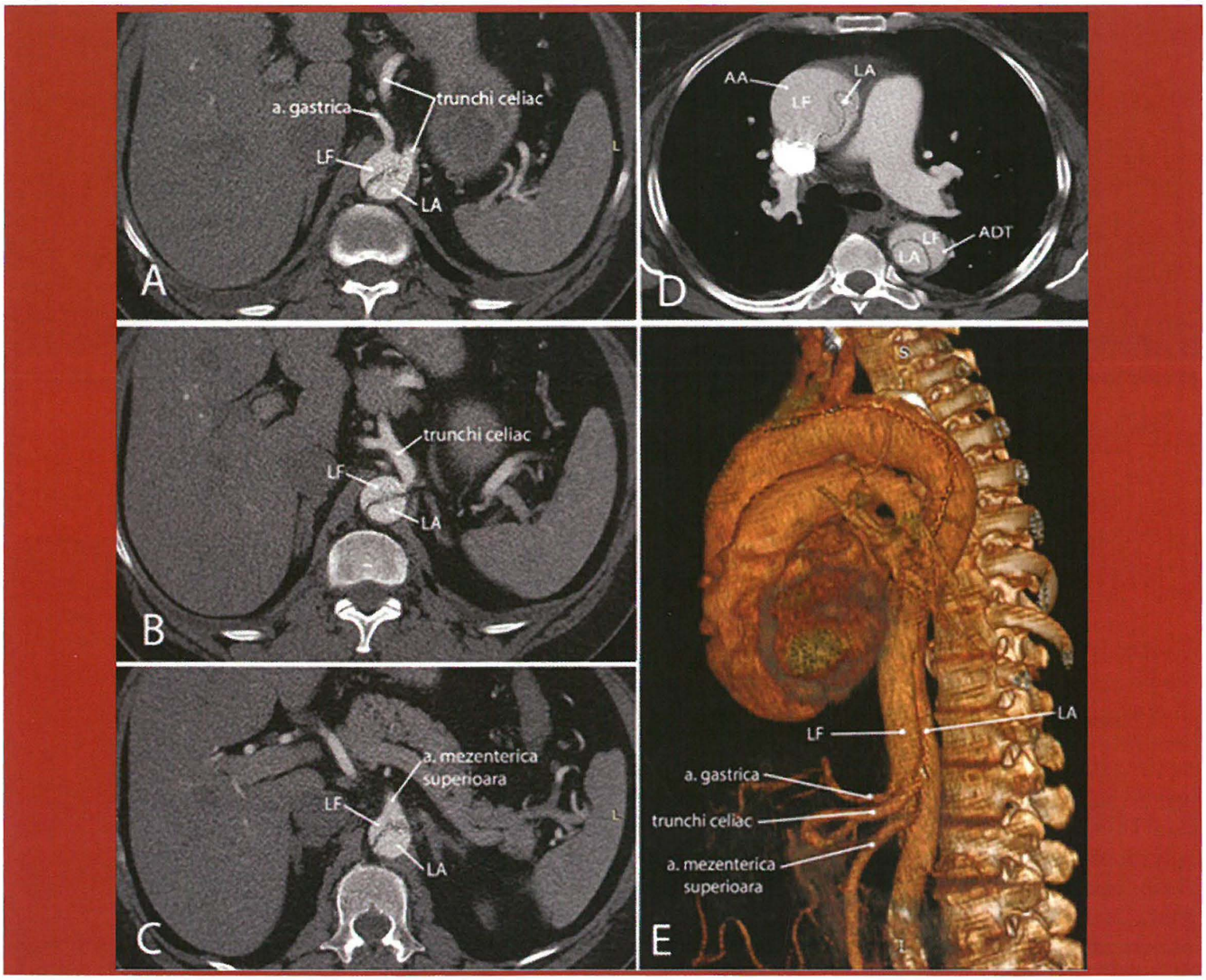


Figura 9. - Disecţie acută de aortă tip Stanford A cu ischemie viscerală: *A, B,* C, - originea ramurilor arteriale intraabdominale de la nivelul lumenului fals: *D.* aspect transversal al faldului de disecţie; *E.* reconstrucţie angioCT - disecţie cu aspect spiroid. AA - aortă ascendentă; ADT - aorta descendentă toracică; LA - lumen adevărat; LF - lumen fals.

circulatorie cerebrală şi/sau brahială. În aorta descendentă, canalul fals are un traiect spiroid, ocupând între 1/2 şi 2/3 din lumen, putând afecta artere intercostale (de obicei stângi), cu ischemie regională spinală şi paraplegie. Disecţia la nivelul aortei abdominale poate determina ocluzia statică sau dinamică (intermitentă) a arterelor lombare, viscerale sau iliace, cu apariţia secundară a ischemiei viscerale sau de membre inferioare. Lumenul fals poate creşte progresiv datorită peretelui subţire şi a persistenţei fluxului de sânge, dezvoltându-se anevrismal, se poate rupe sau, prin întreruperea fluxului de sânge la nivelul porţii de intrare, se poate tromboza.

Tablou clinic şi diagnostic

Tabloul clinic este variat, depinde de extinderea disecţiei şi ramurile aortice afectate; poate fi lesne confundată cu un sidrom coronarian acut, o ischemie periferică sau accident vascular cerebral, de aceea prima condiţie este să ne gândim, în aceste situaţii, la posibilitatea unei disecţii, în contextul unei simptomatologii sugestive şi prin asocierea unor factori de risc.

Durerea intensă precordială/interscapulovertebrală/cu iradiere la nivelul gâtului, cu debut brusc şi uneori caracter migrator este cel mai frecvent simptom (85%)[2, 25].

Simptomatologia la debut poate include[2]:

- insuficienţa aortică nou apărută/acută (suflu, semne de insuficienţă cardiacă);
- sincopa (etiologie: cardiacă - hipotensiune prin tamponadă cardiacă, neurogenă - durere severă, vagală: activarea baroreceptorilor aortici, cerebrală - obstrucţia ramurilor supraaortice);
- durere abdominală (prin ischemie mezenterică) (Figura 9);
- tamponada cardiacă (jugulare turgide, hipotensiune, zgomote cardiace diminuate/abolite);
- edem pulmonar;
- accidentul vascular cerebral ischemic (deficit motor, tulburări de conştienţă);
- ischemie de membru (durere, impotenţă functională, deficit de puls) (Figura 10);

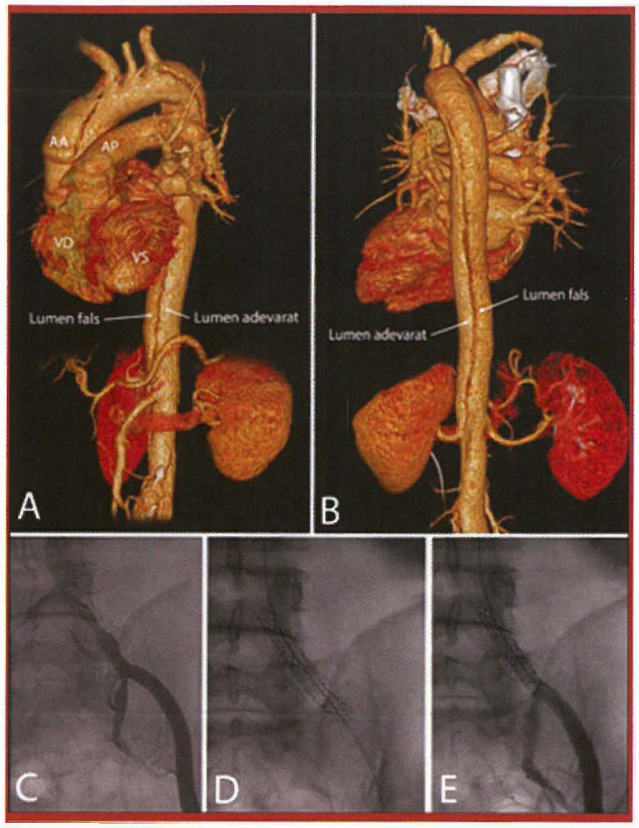


Figura 10. - Disecţie de aortă cu ischemie periferică: reconstrucţie angioCT - *A.* aspect anterior; *B.* aspect posterior; arteriografie - C. ocluzie intermitentă arteră iliacă comună stângă; *D.* implantare stent neacoperit; *E* flux normal arteră iliacă comună stângă. AA - aorta ascendentă, AP - artera pulmonară, VD - ventricul drept, VS - ventricul stâng.

- şoc cardiogen;
- sindrom coronarian acut;
- ischemie medulară (paraplegie);
- pleurezie.

Diagnosticul disecţiei acute de aortă (Figura 11) se bazează pe tabloul clinic şi investigaţiile uzuale (ECG, radiografie, ecografie transtoracică) care ridică suspiciunea de sindrom aortic acut, şi investigaţiile imagistice prin care se confirmă diagnosticul (ecografie transesofagiană şi CT, rar RMN), investigaţii ce variază în funcţie de statusul hemodinamic al pacientului[25, 27]:

Disecţia acută de aortă - algoritm de diagnostic

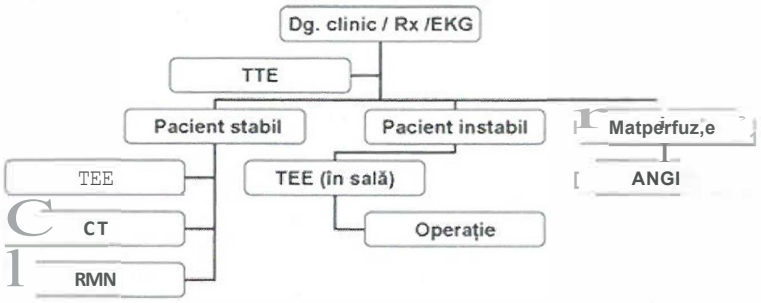


Figura 11. -Algoritmul de diagnostic în disecţia acută de aortă·

• La pacienţii stabili hemodinamic, se va efectua computer tomografia cu substanţă de contrast, urmată de transferul pacientului în sala de operaţie după confirmarea diagnosticului3;

• În cazul pacienţilor instabili hemodinamic, atunci când există un grad ridicat de suspiciune în favoarea prezenţei DAA, este rezonabil să fie transferaţi direct în ATI/sala de operaţie, unde se va efectua ecografie transesofagiană (ETE) sub anestezie generală[2, 25]. În cazul în care ETE este pozitivă, se iniţiază intervenţia chirurgicală, în cazul în care ETE este negativ se sistează orice manevră şi se vor efectua investigaţii suplimentare.

Analizele sanguine de laborator sunt de obicei normale, cu câteva excepţii: creşterea creatininei şi a enzimelor hepatice, care indică stări de hipoperfuzie renală sau hepatică, creşterea lactatului (hipoperfuzie periferică sau ischemie mezenterică), troponina crescută (sugerează ischemie miocardică secundară obstrucţiei unui ostiu coronar). Creşterea D-dimerilor în sânge prezintă o sensibilitate mare, dar cu o specificitate scăzută în cazul DAA, ceea ce face ca testul să fie utilizat mai degrabă pentru diagnosticul de excludere.

Electrocardiograma poate prezenta semne sugestive pentru ischemie (Fig.12), dar, la 30% dintre pacienţii la care este implicat ostiul coronar, modificările ECG sunt nespecifice.

Radiografia toracică poate prezenta un mediastin lărgit, cardiomegalie secundară revărsatului pericardic sau opacifierea câmpului pulmonar prin revărsat pleural.

Având în vedere dificultatea şi riscurile asociate, coronarografia nu se efectuează de rutină, deşi informaţii despre arterele coronare s-ar putea dovedi necesare în momentul intervenţiei. Angiografia se recomandă rar, în cazul pacienţilor cu sindroame de malperfuzie viscerală, având ca scop atât diagnosticul, cât şi posibilitatea de tratament intervenţional ulterior (fenestrare endoluminală, stent periferic) (Figura IO).

Evoluţie naturală

Supravieţuirea în absenţa tratamentului chirurgical variază în funcţie de localizarea şi extensia leziunilor morfopatologice, dar şi de natura şi severitatea complicaţiilor.

Astfel mortalitatea în cazul disecţiei acute de tip A creşte exponenţial: 30% la debut, 50% la 48 h. În faza acută, mortalitatea este foarte mare (1 % pe oră), dar scade rapid ulterior, rămânând apoi constantă.

În DAA de tip B există un risc iniţial de mortalitate crescută de 10%, urmat de o fază constantă, ca, după doi de la disecţie, riscul de ruptură să crească din nou. Deşi aproximativ 2/3 din aceşti pacienţi nu prezintă complicaţii care să necesite intervenţie chirurgicală, 50% dintre pacienţii neoperaţi mor într-un interval de 3-5 ani, prin ruptură sau ischemie de organ. În cazul DAA tip B complicată (ischemie periferică, ischemie viscerală sau ruptură), mortalitatea este de 20% la 48 h, respectiv 25% la 1 lună, intervenţia chirurgicală fiind necesară.

Indicaţii şi tratament

Strategia terapeutică în managementul pacienţilor cu DAA include pe de-o parte tratamentul medicamentos pentru controlul durerii şi controlul tensiunii arteriale, pe de altă parte tratamentul chirurgical de urgenţă în cazul DAA de tip A sau tratamentul endovascular sau chirurgical pentru DAA de tip B complicată3, [25, 29] (Tabelul 4).

TABELUL 4. **Recomandări de tratament în disecţia acută de aortă*-**

	Clasă[3]	Nivelb
La toţi pacienţii cu disecţie de aortă este recomandată terapia medicamentoasă incluzând antialgice şi hipotensoare.	I	C
La pacienţii cu disecţie de aortă tip A este recomandată chirurgia de urgenţă.	I	B
La pacienţii cu disecţie acută de aortă tip A şi hipoperfuzie de organ, ar trebui considerată o abordare hibridă*	Ila	**B**
în disecţia de aortă tip B necomplicată, ar trebui întotdeauna recomandată terapia medicală.	I	C
În disecţia de aortă tip B necomplicată ar trebui considerată TEVAR.	Ila	B
în disecţia de aortă tip B cornplicată, TEVAR este recomandată.	I	C
În disecţia de aortă tip B cornplicată, chirurgia ar putea fi considerată.	Ilb	C

***intervenţia chirurgicală şi fenestrare percutană.**

Tratamentul chirurgical al DAA tip A are ca scop desfiinţarea porţii de intrare, stabilizarea disecţiei prin înlocuirea segmentului implicat (totală/parţială), restabilirea fluxului în aortă şi a ramurilor acesteia, prevenirea rupturii lumenului fals si repararea leziunilor susceptibile de a genera complicaţii[2], [25]. Contraindicaţiile chirurgicale includ boli terminale, fragilitatea, demenţa cronică, leziunile cerebrale ireversibile. Vârsta înaintată (>80 ani) şi complicaţii precum infarctul miocardic, coma, accidentul vascular cerebral ischemic, paraplegia, insuficienţa renală, ischemia periferică sau ischemia mezenterică, deşi cresc riscul morbidităţii şi mortalităţii postoperatorii, nu constituie contraindicaţii chirurgicale absolute în cazul DAA de tip A; se evaluează individual fiecare caz în echipa multidisciplinară[24, 25, 27].

Localizarea porţii de intrare, dimensiunea rădăcinii aortice, implicarea coronarelor şi a valvei aortice, determină tipul operaţiei şi evoluţia postoperatorie. Tratamentul chirurgical este prompt, consecinţa unui algoritm diagnostic şi decizional complet dar nu excesiv, iar operaţia trebuie să fie cea potrivită cazului, nu operaţia „ideală".

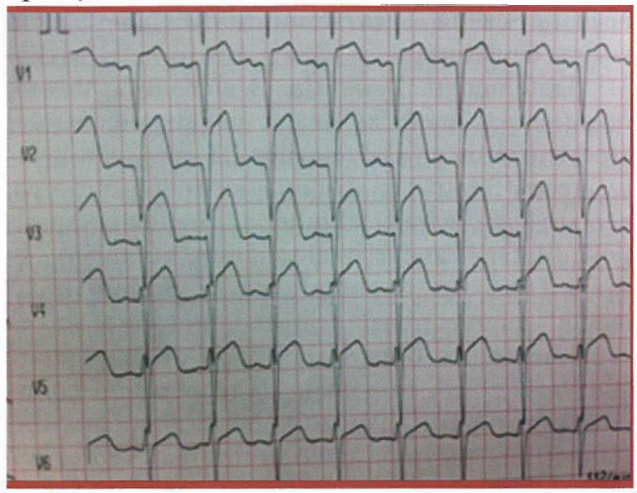


Figura 12. - DAA: *a* - ECG cu aspect de SCA, *b:* TEE cu fald ce obstruează intermitent coronara sângă.

Tehnicile chirurgicale diferă în raport cu atitudinea faţă de rădăcina şi valva aortică,

arterele coronare, lungimea segmentului aortic înlocuit, strategia de canulare (axilară, femurală, centrală) şi modul de realizare al anastomozei distale (aortă clampată, anastomoza deschisă în oprire circulatorie şi hipotermie moderată)[2]. În principiu sunt aceleaşi tipuri de operaţie ca la anevrismul aortic adaptate în raport cu situaţia.

Tratamentul DAA tip B necomplicat este în principal medical având ca scop controlul hipertensiunii şi al factorilor de risc, dar, relativ recent, intră in discuţie şi endoprotezarea, pentru stabilizarea faldului şi prevenţia apariţiei dilatării anevrismale sau a rupturii3. În cazul DAA tip B complicate se preferă tratamentul intervenţional prin endoprotezare, atunci când anatomia o permite (zonă de implantare adecvată 2:2 cm proxima!, abord periferic corespunzător pentru dispozitivele de implantare)[2]. Indicaţiile privind endoprotezarea reprezintă încă o chestiune în dezbatere. La pacienţii vârstnici cu comorbidităţi multiple, endoprotezarea poate avea ca scop închiderea porţii de intrare/ieşire prin stentarea lumenului adevărat, stentarea unui ram cu obstrucţie statică sau fenestrarea cu balon a faldului intimai urmată de stentarea lumenului adevărat în cazurile cu ischemie viscerală sau periferică[21].

Complicaţiile care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă în cazul DAA tip B includ: ruptura aortică (hematom periaortic sau mediastinal, hemotorax), disecţia în anevrism preexistent, creşterea rapidă a diametrului aortic, ischemia membrelor şi a viscerelor, durerea intratabilă în ciuda managementului medical optim, sindromul Marfan[1]. Contraindicaţiile intervenţiei chirurgicale se suprapun celor menţionate pentru DAA tip A. Intervenţia chirurgicală în DAA tip B are ca scop închiderea porţii de intrare, stabilizarea disecţiei prin rezecţia extensivă a aortei patologice (în limita minimizării riscului de ischemie medulară sau ischemie viscerală) şi restabilirea fluxului în aortă şi a ramurilor acesteia[2]. Înlocuirea aortei descendente patologice cu un conduct protetic se poate realiza cu circulaţie extracorporeală totală sau parţială, în normotermie sau hipotermie moderată şi stop circulator în funcţie de localizarea şi extensia segmentului înlocuit. O problemă importantă în tratamentul chirurgical al DAA tip B o constituie ischemia medulară, ce poate să apară intraoperator prin închiderea arterelor radiculare cu originea la nivelul aortei toracoabdominale, în special artera Adamkiewicz cu originea, de obicei, la nivelul T12-L2 care asigură vascularizaţia a 2/3 inferioare ale măduvei spinării. Pentru scăderea riscului de paraplegie, se recomandă utilizarea tehnicilor de protecţie medulară precum: reimplantarea ultimelor artere intercostale şi scăderea timpului de ischemie periferică şi menţinerea unei presiuni de perfuzie adecvată prin utilizarea circulaţiei extra-corporeale totale/parţiale, hipotermia sistemică şi drenajul lichidului cefalorahidian[22].

Supravieţuire şi complicaţii

Mortalitatea perioperatorie in disecţia de tip A este de 15-35%, supravieţuirea la un an este de 66%, respectiv 45-55% la 5 ani[12, 25, 27].

Pacienţii care supravieţuiesc după disecţie acută de aortă, continuă să aibă un risc de mortalitate mai mare decât cel din populaţia generală. Persistenţa lumenului fals sau a aortei patologice cu tendinţă la dezvoltare anevrismală prezintă riscul de ruptură la distanţă. Prognosticul pe termen lung depinde în mare măsură de o urmărire atentă prin investigaţii imagistice seriate şi controlul factorilor de risc. Pe lângă tratamentul medicamentos pentru controlul tensiunii arteriale, managementul pe termen lung al acestor pacienţi trebuie să ia în considerare facilitarea accesului la tratament intervenţional sau chirurgical atunci când apare dezvoltarea anevrismală. Aproximativ 30% din pacienţii care au suferit un tratament chirurgical pentru disecţie acută de tip II A şi pacienţii cu disecţie cronică de tip III B, vor ajunge la un moment dat să necesite un tratament invaziv (chirurgical/intervenţional). Cel mai frecvent segment care necesită reintervenţie sau tratament în timpul

doi este reprezentat de porţiunea superioară a aortei descendente toracice.

În ciuda progreselor realizate în ultimii ani în ceea ce priveşte managementul pacienţilor cu disecţie acută de aortă, morbiditatea şi mortalitatea rămân în continuare importante. Disecţia de aortă este o boală redutabilă prin potenţialul letal mare, polimorfismul clinic, complexitatea diagnosticului (necesitând investigaţii paraclinice specializate), dificultăţile de tratament chirurgical, complicaţiile bolii şi ale actului chirurgical. Ca soluţii, un algoritm de diagnostic corect şi precoce, tratamentul adecvat aplicat la timp, colaborare multidisciplinară, într-un centru cu experienţă şi competenţă, dotat corespunzător. Din septembrie 2011, în România există registrul naţional al disecţiilor de aortă -RENADA- creat şi gestionat de Societatea Română de Cardiologie şi Societatea Română de Chirurgie Cardiovasculară, afiliat registrului internaţional JRAD, unde pacienţii sunt înrolaţi on-line, cu 118 parametri. Registrul are în prezent aproape 600 de cazuri.

HEMATOMUL INTRAMURAL

Hematomul intramural (HIM) este considerat un stadiu premergător al disecţiei. El ia naştere printr-o acumulare de sânge în media aortică, fără flux, rezultatul unei rupturi la acest nivel al vasa vasorum aparent normale, care, nesusţinută de structurile de rezistenţă ale acesteia datorită degenerescenţei mediale duce la îngroşarea peretelui aortic[2]. Iniţial intima poate rămâne intactă, cu propagarea hematomului ce disecă media, formând un lumen adevărat circulat şi un lumeo fals trombozat, necomunicant. Ruptura intimală poate să apară secundar disecţiei intramurale, datorită forţelor de elongaţie în timpul reculului diastolic şi a diferenţelor de elasticitate între adventicea fibroasă şi media elastică.

În funcţie de aspectul morfopatologie sunt descrise două tipuri distincte de HIM: *tipul I* - prezintă fald intimai, dar fară ruptură intimală, un lumen adevărat şi un lumen fals necirculant, ocupat de tromb, *tipul 2* - prezintă îngroşarea peretelui aortic prin sângerare intramurală, cu separare discretă şi localizată a straturilor peretelui aortic[3].

Având în vedere riscul crescut de evoluţie către disecţie acută de aortă, diagnosticul prin investigaţii imagistice de urgenţă este esenţial pentru stabilirea strategiei terapeutice ulterioare. Indicaţia de tratament invaziv are în vedere localizarea HIM şi prezenţa complicaţiilor, astfel încât tratamentul chirurgical de urgenţă este prioritar în cazul HIM de tip A (implică aorta ascendentă ±hemicrosă) şi poate fi luat in considerare în cazul HIM de tip B (implică aorta descendentă toracică) complicat, deşi sunt preferate procedurile endovasculare[3].

ULCERUL AORTIC PENETRANT

Ulcerul aortic penetrant (UAP) reprezintă o ulceraţie a unei plăci aortice aterosclerotice care penetrează lamina elastică internă până în medie ce permite extravazarea de sânge la nivelul mediei cu potenţial evolutiv prin erodare şi formare de hematom intramural, pseudoanevrism sau chiar ruptură[2]. Apare la pacienţi mai vârstnici, cu factori de risc cardiovascular precum fumatul, hiperteniunea arterială, ateroscleroza severă cu multiple localizări şi dilatare anevrismală preexistentă. Cea mai frecventă localizare a UAP este porţiunea mijlocie şi inferioară a aortei descendente toracice (Figura 3 A). Face parte din diagnosticul diferenţial al sindroamelor aortice acute ce necesită investigaţii imagistice de urgenţă în prezenţa simptomatologiei, tratament medicamentos pentru controlul factorilor de risc (hipertensiunea, ateroscleroza) şi supraveghere prin investigaţii imagistice seriate. Tratamentul variază în funcţie de localizarea UAP: tip A (implicarea aortei ascendente) - intervenţia chirurgicală ar trebui luată în considerare; tip B complicat (implicarea exclusivă a aortei descendente), tratamentul intervenţional prin endoprotezare este de preferat celui chirurgi-

cal, atunci când localizarea şi anatomia o permit3.

RUPTURA (ACOPERITĂ) A ANEVRISMULUI AORTIC

Ruptura acoperită a anevrismului aortic (RAA) reprezintă o complicaţie a anevrismului de aortă, cu risc potenţial fatal. Suspiciunea de RAA ar trebui ridicată la toţi pacienţii cu risc înalt sau istoric de anevrism aortic care se prezintă pentru durere toracică acută [1]. Investigaţiile imagistice sunt esenţiale pentru evaluarea şi diagnosticul de urgenţă, care adesea decelează un anevrism aortic cu integritatea pereţilor păstrată, dar cu semne specifice leziunii peretelui aortic sau a imineţei de ruptură. RAA necesită tratament chirurgical de urgenţă datorită riscului de moarte iminentă ce apare odată cu producerea rupturii complete[3].

LEZIUNEA AORTICĂ POST-TRAUMATICĂ

Leziunea aortică post-traumatică (LAPT) reprezintă ruptura totală sau parţială a peretelui aortic prin contuzie, cel mai frecvent prin decelerarea bruscă întâlnită în accidentele rutiere sau ca urmare a căderii de la înălţime[1, 26]. LAPT poate prezenta o evoluţie în doi timpi: iniţial apare ruptura intimei şi a mediei (stabilitate hemodinamică), ulterior, după o perioadă nedeterminabilă se poate produce ruptura adventicei şi extravazarea sângelui în spaţiul periaortic cu apariţia instabilităţii hemodinamice, cu potenţial fatal în lipsa restabilirii continuităţii peretelui aortic.

În funcţie de leziunile morfopatologice identificate la momentul diagnosticului, LAPT se clasifică astfel: tipul I (ruptură intimală), tipul II (hematom intramural), tipul III (pseudoanevrism) şi tipul IV (ruptură)3. Cel mai frecvent LAPT apare la nivelul aortei descendente toracice, în zona istmului aortic, deoarece în acest loc aorta este „fixată" prin ligamentul arterial, dar poate implica şi originea arterei subclavii, cu extensie retrogradă la nivelul porţiunii distale a crosei aortice, şi rareori leziunea aortei ascendente (Figura 3C). Investigaţiile imagistice au ca scop identificarea şi evaluarea leziunilor în vederea stabilirii tratamentului chirurgical de urgenţă sau intervenţional dacă statusul hemodinamic şi anatomia sunt favorabile[26]. Supravieţuirea la pacienţii care ajung la spital şi beneficiază de un tratament chirurgical/intervenţional este dependentă în mare parte de statusul hemodinamic la internare.

PSEUDOANEVRISMUL AORTIC

Pseudoanevrismul aortic (PA) reprezintă o dilatare localizată şi excentrică a aortei produsă prin leziunea intimei şi a stratului intern al mediei, fiind alcătuit din adventice şi parţial din stratul extern al mediei[2] (Figura 3B). Datorită structurii şi a dimensiunii evolutive, PA prezintă un risc înalt de ruptură atunci când presiunea din pseudoanevrism depăşeşte presiunea maximă tolerată de ţesutul conjunctiv. PA poate atinge dimensiuni impresionante determinând fenomene de compresie a ţesuturilor adiacente. În prezenţa simptomatologiei, tratamentul chirurgical sau intervenţional prin endoprotezare este indicat independent de dimensiuni3.

DISECŢIA AORTICĂ IATROGENĂ

Disecţia aortică iatrogenă (DAI) este o entitate ce poate fi produsă prin manipulare directă în timpul intervenţiilor chirurgicale cardiace prin canularea aortică, introducerea canulei de cardioplegie, clamparea aortei, realizarea anastomozelor proximale în timpul bypas-ului aorto-coronarian sau post-înlocuire valvulară aortică, dar şi prin manipulare endovasculară în timpul cateterismului cardiac, intervenţiilor de angioplastie percutană, folosirea balonului de contrapulsaţie intra-aortică sau, mai recent, în timpul implantării valvulare

aortice transcateter sau a endoprotezării de aortă descendentă toracică[1, 2]. Dacă în cazul DAI prin manipulare endovasculară diagnosticul este evident în timpul procedurii prin stagnarea sau extravazarea substanţei de contrast, în cazul DAI prin manipulare directă diagnosticul este indirect intraoperator sau prin ecografie transesofagiană, dar cu sancţiune terapeutică imediată. Deşi incidenţa DAI este relativ mică (0.06% în cazul chirurgiei cardiace şi 0.01% în cazul cateterismului), morbiditatea şi mortalitatea cresc exponenţial cu trecerea timpului ajungând până la 42%, cu o supravieţuire la 5 ani de 40%[2,3].

BIBLIOGRAFIE

1. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery. Aortic Valve Disease. 2010.
2. David D. Yuh; Luca A. Vricella. Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery 2nd. Mc Graw Bill. 2014.
3. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Russ J Cardio!. 2015.
4. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? J Thorac Cardiovasc Surg. 1997.
5. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: Simple prediction based on size. Ann Thorac Surg. 2002.
6. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino FE, Scardone M, et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2007;
7. Marsalese DL, Moodie DS, Vacante M, Lytle BW, Gil! CC, Sterba R, et al. Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. J Am Coli Cardial. 1989.
8. Hahn RT, Roman MJ, Mogtadek AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. J Am Coli Cardio!. 1992;
9. Yasuda H. Failure to Prevent Progressive Dilation of Ascending Aorta by Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve: Comparison With Tricuspid Aortic Valve. Circulation. 2003.
10. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: Long-term results. In: Annals of Thoracic Surgery. 2002.
11. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. Journal of the American College of Cardiology. 2014.
12. Stelzer P. Cardiac Surgery în the Adult. Cardiac Surgery in the Adult. 2008.
13. David TE. Aortic Valve Sparing în Different Aortic Valve and Aortic Root Conditions. Journal of the American College of Cardiology. 2016.
14. Rahnavardi M, Yan TD, Bannon PG, Wilson MK. Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011.
15. Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, Peterson MD, Bonow RO, Yacoub MH, et al. Ross Procedure în Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology. 2018.
16. Hagl C, Pichlmaier M, Khaladj N. Elephant trunks în aortic surgery: Fresh and frozen. In: Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013.
17. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010.
18. Germain DP, Herrera-Guzman Y. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. Annales de Genetique. 2004.
19. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations în the TGF-13 Receptor. N Engl J Med. 2006.
20. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'Gara PT, Evangelista A, et al. Aortic diameter =:55 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Circulation. 2007.

21. Elefteriades JA, Escalon JC. Aortic Fenestration for Dissection. Oper Tech Thorac Cardiovase Surg. 2009.
22. Augoustides JGT, Stone ME, Drenger B. Novei approaches to spinal cord protection during thoracoabdominal aortic interventions. Current Opinion în Anaesthesiology. 2014.
23. Leontyev S, Borger MA, Legare JF, Merk D, Hahn J, Seeburger J, et al. Iatrogenie type A aortic dissection during cardiac procedures: Early and late outcome in 48 patients. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2012.
24. Iliescu V.A., et all. - Combined Cardiac-Neurosurgical Treatment of Acute Aortic Dissection, Stroke, and Coma, February 2008, Texas Heart Institute journal/from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital 35(2):200-2.
25. Chioncel O., Iliescu V.A. Aortic dissections. The battle starts în the front line- International Journal of Cardiology.2019.11.130.
26. Stiru O., Iliescu V.A. et al.- Descending Thoracic Aortic Aneurysm Rupture Treated with Thoracic Endovascular Aortic Repair in a Patient with Peripheral Artery Disease, March 2018, Heart Surgery Forum 21(2):E112-E116.
27. Iosifescu A., Iliescu V.A.- Legal Medicine 25(4):418-427.
28. Stiru O., Iliescu V.A, Parască Cătălina et al. Case Report- Aberrant Left Vertebral Artery Management in Traumatic Transection of the Aortic Isthmus, December 2019, The Heart Surgery Forum 22(6).
29. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases (European Heart Journal 2014- doi: I0.1093/eurheartj/ehu281).

CAPITOLUL

41

Bolile arterelor periferice

Boala arterială periferică a membrelor inferioare 845
Sindromul de ischemie arterială acută 855
Bolile arterelor membrelor superioare 858
Trombangeita obliterantă 860
Tulburări vasculare funcţionale (boala Raynaud, acrocianoza, livedo reticularis) 861
Bibliografie 862

Bolile arterelor periferice reprezintă afectarea de orice etiologie a arterelor membrelor inferioare şi superioare. Ghidurile actuale utilizează noţiunea de arteră periferică pentru orice teritoriu cu excepţia arterelor coronare şi aortei. De aceea, pentru diferenţierea de bolile arterelor membrelor, în diagnostic se precizează artera afectată (boala arterelor carotide, boala arterelor renale etc.)[1, 2]. Pentru arterele membrelor, termenul de boală arterială face referire la cauza aterosclerotică, de departe cea mai frecventă.

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ A MEMBRELOR INFERIOARE

DEFINIŢIE, EPIDEMIOLOGIE

Este afecţiunea caracterizată prin îngustarea progresivă a lumenului vascular şi consecutiv a fluxului sanguin la nivelul arterelor membrelor inferioare.

Prevalenţa bolii este greu de stabilit, deoarece include un stadiu asimptomatic. Boala poate fi descoperită fortuit la evaluarea generală a unui pacient asimptomatic sau cu afectare ATS manifestă într-un alt teritoriu arterial. Prevalenţa este redusă sub 50 de ani (~ 3%), dar creşte exponenţial cu vârsta, astfel încât ajunge la o rată de aproximativ 20% la 80 de ani. La pacienţii cu factori de risc, prevalenţa poate atinge procentul de 29%. Deşi, în mod clasic, se afirma că boala este mai frecventă la bărbaţi, diferenţa dintre sexe se atenuează la vârstnici, iar în ţările mediu sau slab dezvoltate predomină la femei. Stadiile avansate de ischemie cronică au o prevalenţă redusă de 0,4%, cu o incidenţă anuală de 500-1 000 cazuri noi/1 milion de locuitori. Incidenţa anuală a amputaţiilor majore este între 120 şi 500 cazuri/I milion de locuitori [1, 2].

Importanţa problemei creşte, având în vedere coexistenţa afectării arteriale în alte teritorii. Relaţia este mai evidentă pentru boala coronariană, care este de 2-4 ori mai frecventă la aceşti pacienţi. Boala arterelor carotide se asociază în 14-19% din cazuri şi este marker de prognostic nefavorabil[3]. Pacientul cu BAP a membrelor inferioare este un pacient vulnerabil care, comparativ cu populaţia generală,

are risc de 6 ori mai mare de deces în următorii 10 ani, de 4 ori mai mare de infarct miocardic acut fatal şi de 2-3 ori mai mare de accident vascular cerebral (AVC), iar rata evenimentelor combinate cardiovasculare (CV) este de 4-5%/an[3], 4_

Asocierea este explicată de factorii de risc comuni pentru ATS. Pentru BAP a membrelor inferioare, cei mai importanţi factori de risc CV rămân fumatul şi diabetul zaharat4. La fumători, riscul de a dezvolta BAP este de 2-6 ori mai mare comparativ cu populaţia generală. Peste 80% din pacienţii cu BAP sunt/au fost fumători. Riscul este proporţional cu numărul de ţigarete/zi (nivel critic > 15 ţigarete/zi) şi cu numărul de ani-fumat. Diabetul zaharat creşte riscul BAP de 2-4 ori. Riscul de apariţie a bolii este proporţional cu durata şi severitatea diabetului zaharat.

Dislipidemia este asociată cu risc crescut de afectare arterială. Cei mai importanţi predictori sunt raportul colesterol/HDL-colesterol şi lipoproteina A3.

Pentru hipertensiunea arterială, riscul de apariţie a claudicaţiei intermitente este proporţional cu vârsta şi cu tensiunea arterială sistolică (TAS), care este cel mai important predictor pentru evoluţie. Alţi factori de risc, ca hiperhomocisteinemia, markerii de inflamaţie, statusul de hipercoagulabilitate şi hipervâscozitate (hematocrit crescut) sunt, de asemenea, asociaţi cu apariţia şi progresia afecţiunii, dar relaţia cauzală este mai puţin clar stabilită[3].

BAP are morbi-mortalitate crescută şi afectează calitatea vieţii. În plus, BAP rămâne o problemă majoră de sănătate publică, deoarece doar 10-50% dintre pacienţii simptomatici consultă un medic şi doar 25% din cei diagnosticaţi urmează tratament adecvat[1, 2].

ETIOPATOGENIE

Substratul etiopatogenic este, în peste 90% din cazuri, ateroscleroza. Alte cauze de afectare arterială periferică sunt:

- degenerativă - proces progresiv de pierdere a integrităţii structurale cu formare de megaartere, anevrisme sau disecţie;
- displazia fibromusculară, care, la nivel periferic, afectează mai frecvent arterele iliace;
- vasculita - proces complex, dominat de inflamaţie, care conduce la modificări obliterative şi tromboze arteriale. Prototipul pentru boala arterială periferică este trombangeita obliterantă;
- boli ale ţesutului conjunctiv: sindromul Marfan, Ehler-Danlos, necroza medio-chistică etc;
- afectarea primară protrombotică:
  - o anomalii primare de coagulare (deficit de proteină S, C, antitrombină III, mutaţii ale factorului V Leiden, hiperhomocisteinemie etc.);
  - o sindrom antifosfolipidic (anticoagulant lupic sau Ac anticardiolipină);
  - o status protrombotic secundar altor afecţiuni (neoplazii, boli inflamatorii).
- afectarea tromboembolică - la nivelul vaselor mari (macroembolii) sau mici (microembolii). Conform definiţiei actuale include doar emboliile cu sursă arterială (de exemplu, anevrisme trombozate, embolii cu cristale de colesterol);
- alte cauze: posttraumatică, postradioterapie, chist adventicea!, sindrom de compartimentare.

MORFOPATOLOGIE

Leziunea elementară este placa de aterom, care apare şi se dezvoltă la nivelul intimei arterelor de calibru mare şi mediu. În BAP, afectarea ATS se caracterizează prin localizare predominantă pe arterele mari, frecvent la bifurcaţii. Localizările de elecţie sunt arterele femurale şi poplitee.

Elementele declanşatoare în apariţia şi progresia ATS sunt disfuncţia endotelială şi stresul oxidativ.

Evoluţia necomplicată a plăcii de aterom este responsabilă de progresia simptomelor prin apariţia stenozelor critice şi, în final, obliterarea lumenului.

Evoluţia complicată caracterizează placa instabilă, vulnerabilă. Substratul cel mai frecvent este ruptura plăcii, asociată sau nu cu hemoragie în placă, hematom parietal, trombi, spasm arterial etc. Formarea trombilor poate duce la obstrucţie completă (ocluzie trombotică) şi este variabil însoţită de embolizare distală. Consecinţa clinică este ocluzia (ischemia) arterială acută. Stabilizarea plăcii de aterom este urmată de organizare precoce, o nouă creştere în volum, apariţia de calcificări.

Dezvoltarea plăcii de aterom este însoţită de procesul de remodelare vasculară, cu scopul menţinerii constante a dimensiunii lumenului. Iniţial, se produce dilatarea progresivă a peretelui arterial sănătos opus leziunii ATS. Lumenul arterial rămâne iniţial constant ca dimensiuni, de aceea remodelarea este numită compensatorie sau pozitivă. Etapa se însoţeşte de inflamaţie în placa de aterom. Reducerea diametrului luminal apare tardiv, când leziunile ATS sunt stabilizate şi caracterizează etapa de remodelare negativă, numită şi de micşorare.

Particularităţile remodelării în BAP sunt fenomenele de angiogeneză şi arteriogeneză, care tind să compenseze deficitul iniţial de flux prin dezvoltarea circulaţiei colaterale eficiente[3].

DIAGNOSTIC CLINIC

O proporţie semnificativă de pacienţi sunt asimptomatici sau au simptome atipice.

Un subgrup particular include pacienţi cu BAP avansată, dar fără simptome, din cauza capacităţii de efort limitate (de exemplu, în insuficienţa cardiacă, AVC) sau a percepţiei alterate a durerii prin neuropatie periferică. Acest subgrup este etichetat ca „BAP mascată" si are risc crescut de evoluţie către ischemie ritică cronică [1].

Anamneza este importantă pentru screening-ul activ al bolii în stadiul asimptomatic. La pacienţii simptomatici, pentru încadrarea corectă a acuzelor subiective, se recomandă utilizarea de chestionare validate (Edinburgh, WIQ - Walking lmpairement Questionnaire)4.

Tabloul clinic este standardizat pe baza a două clasificări (Tabelul I).

Claudicaţia intermitentă (stadiul II) este simptomul caracteristic şi se manifestă în mod tipic prin crampă musculară care apare la efort, cu sediu în molet, şi dispare în repaus după aproximativ 1O minute. Claudicaţia atipică poate fi localizată la coapsă, regiunea fesieră, şold, în obstrucţiile ilio-femurale sau aorto-iliace („claudicaţie înaltă") sau are sediu plantar în afectarea arterelor gambei. Frecvent, claudicaţia atipică este descrisă ca parestezii, amorţeli, senzaţie de „picior greu", răceală a membrului inferior. În aceste situaţii sunt utile chestionarele standardizate şi se impune diagnostic diferenţial cu claudicaţia venoasă sau neurologică, sindromul de compartimentare etc.

Durerea de repaus (stadiul III) apare când presiunea de perfuzie tisulară este afectată

TABELUL 1. **Clasificarea clinică a BAP. Clasificarea Rutherford apreciază obiectiv severitatea claudicaţiei în funcţie de testul de efort la covor rulant şi TA la gleznă după efort (reprodus după 1)**

Clasificarea Fontaine		Clasificarea Rutherford		
Stadiul	**Simptome**	**Gradul**	**Categoria**	**Simptome**
I	Asimptomatic	0	0	Asimptomatic
II	Claudicaţie intermitentă	I	1	Claudicaţie uşoară
A	> 200 m	I	2	Claudicaţie moderată
B	< 200 m	I	3	Claudicaţie severă
III	Durere ischemică de repaus	II	4	Durere ischemică de repaus
IV	Tulburări trofice (ulceraţii, gangrenă)	III	5	Pieredere tisulară minoră
		III	6	Pieredere tisulară majoră (deasupra metatarsului)

sever. Durerea se însoţeşte în evoluţie de pierdere tisulară (tulburări trofice) şi infecţii care caracterizează stadiul IV de boală. Când pacientul se prezintă iniţial în stadiile III-IV, este sugestivă asocierea neuropatiei, mecanismului tromboembolic, trombozelor multisegmentare. Durerea de repaus poate preta la diagnostic diferenţial cu afecţiuni articulare sau neuro-musculare.

Stadiile III şi IV sunt reunite sub termenul de ischemie cronică ameninţătoare pentru membrul inferior (ICA)1. Diagnosticul clinic presupune afectare certă ATS şi evoluţie > 14 zile.

Examenul fizic include obligatoriu examenul arterelor periferice, examenul local al membrului inferior şi examenul clinic general. La examenul local pot apărea modificări ale tegumentelor, care devin palide sau marmorate, reci, apar tulburări trofice (pilozitate redusă, unghii friabile, îngroşate, peteşii, livedo reticularis, ulcere ischemice, gangrenă uscată sau umedă), atrofie musculară, edeme de stază. Ulcerul ischemic este dureros, localizat la antepicior/pretibial, cu margini neregulate. Necesită diferenţierea de ulcerele venoase, neurotrofice sau cutanate cu mecanism ateroembolic sau imun. Examenul clinic general depistează semne de ATS sau afectare ATS în alte teritorii.

EXPLORĂRI PARACLINICE

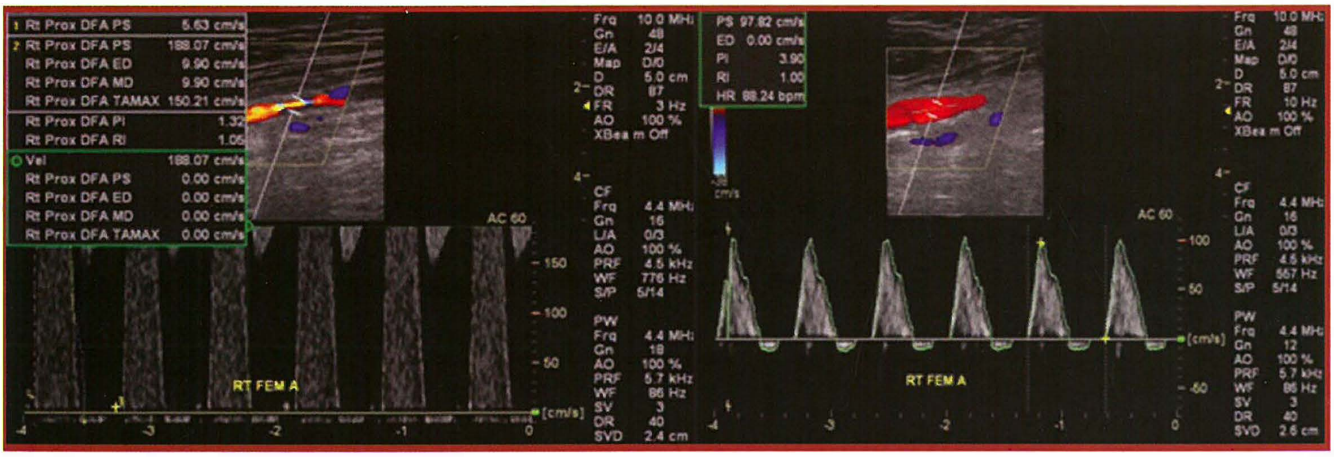
1. *Metodele de primă linie* sunt indicele gleznă-braţ şi ultrasonografia duplex asistată color[1,2].

Indicele gleznă-braţ (1GB) este primul test utilizat pentru diagnostic. 1GB reprezintă raportul între valoarea cea mai mare a TAS la gleznă (măsurată la artera pedioasă şi tibiala posterioară) şi valoarea cea mai mare a TAS brahiale. Măsurarea TA la gleznă se face de preferat cu o sondă Doppler de 5-1 O MHz. Valoarea normală este de 1-1,4.

Metoda este neinvazivă, rapidă, ieftină, reproductibilă, de aceea poate fi folosită în scop de screening.

IGB apreciază severitatea şi evoluţia afecţiunii (IGB patologic <0,9; între 0,5-0,8 se corelează cu simptomele; <0,5 semnifică ischemie cronică ameninţătoare) şi are valoare prognostică.

Limita metodei este interpretarea valorilor între 0,9-1 şi a celor fals crescute (> 1,40). Un 1GB normal sau cu valori limită nu exclude boala dacă există suspiciune clinică, deoarece poate semnifica leziuni înalte ilio-femurale care dau posibilitatea dezvoltării unei circulaţii colaterale eficiente. IGB > 1,40 este cauzat de compresiunea incompletă a arterelor rigide, calci-



A B

Figura 1. **A.** - Stenoză de arteră femurală comună sugerată de turbulenţa în flux color (mozaic de culori) şi creşterea vitezei fluxului în Doppler spectral. B. Aspect în segment arterial fără stenoză.

ficate, şi apare la diabetici, vârstnici, dializaţi. în aceste situaţii, se poate recurge la teste diagnostice alternative ca indicele haluce-braţ (patologic <0,7) şi testul de efort pe covor rulant (scăderea TAS la gleznă >30 mmHg sau a IGB >20%)3,[6].

Ultrasonografia duplex asistată color este o metodă imagistică de primă linie pentru screening şi diagnostic (Figura 1). Este, de asemenea, utilă pentru evaluarea venelor utilizate ca grafturi în revascularizarea chirurgicală şi pentru urmărirea patenţei arteriale/grafturilor după revascularizare. Furnizează informaţii extinse morfologice şi hemodinamice, caracterizează leziunile topografic şi ca severitate, dar nu realizează o imagine de ansamblu asupra arborelui arterial l, [7].

iradierea şi alergia/nefropatia indusă de substanţa de contrast iodată. *Angiografia RMN* este superioară în vizualizarea patului arterial distal, dar în ansamblu nu este considerată superioară angiografiei CT. Supraestimează gradul stenozei, nu poate vizualiza calcificările arteriale, nu se pot evalua stenturile. Are dezavantajul că nu poate fi utilizată la pacienţi cu dispozitive metalice (pacemaker, defibrilator, stenturi, alte tipuri de proteze metalice), deşi există echipamente care au depăşit acest inconvenient1,[3]. Este rezervată pacienţilor cu alergie/nefropatie indusă de substanţa de contrast iodată sau la pacienţii cu boală cronică de rinichi uşoară şi moderată (Figura 2).

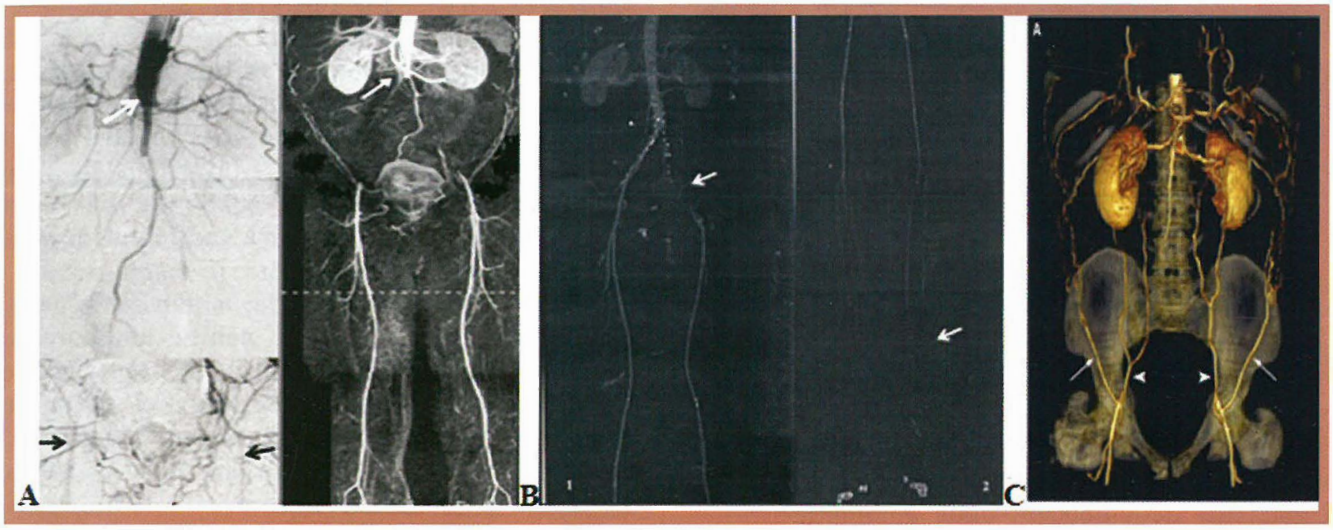


Figura 2. - **A.** Tromboză de aortă abdominală vizualizată comparativ prin angiografia cu substracţie digitală (stânga) şi angiografie **RM** (dreapta). Reumplerea arterelor femurale comune prin circulaţie colaterală (săgeţi) este mai bine vizualizată prin angiografia **RM. B.** Aspect angio-CT de ocluzie de arteră iliacă externă stângă (1) cu vizualizare slabă a trunchiurilor tibio-peroniere (2). C. Angiografie CT cu reconstrucţie tridimensională la un caz de tromboză a aortei abdominale.

2. *Metode imagistice pentru decizia de revascularizare*

Angiografia CT este considerată metoda optimă pentru leziunile aorto-iliace şi femuro-poplitee. Are avantajul vizualizării calcificărilor, stenturilor, grafturilor şi anevrismelor asociate l, [3] (Figura 2). Dezavantajul major rămâne

Angiografia cu substracţie digitală este metoda standard folosită în practică în cazurile adresate revascularizării (Figura 3). Are aceleaşi dezavantaje ca angiografia CT şi este o metodă invazivă.

3. *Teste pentru cuantificarea ischemiei cronice ameninţătoare pentru membrul inferior*

Sunt utilizate măsurarea TAS la haluce, determinarea indicelui haluce-braţ şi măsurarea

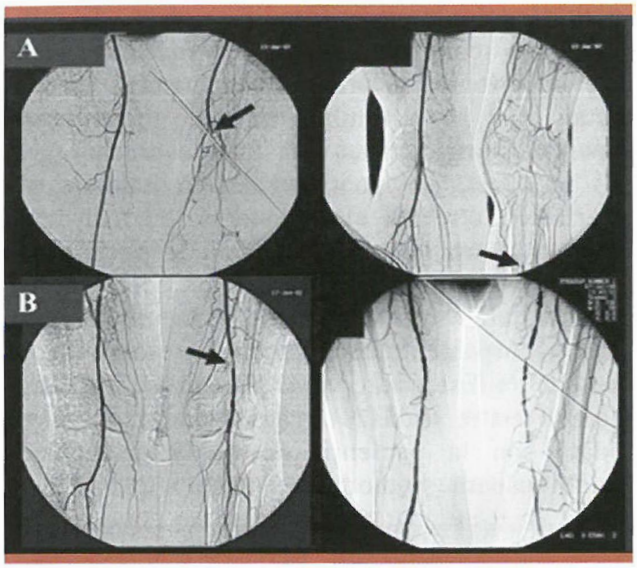


Figura 3. - Angiografie cu substracţie digitală a arterelor membrelor inferioare. A. Ocluzie de arteră femurală superficială şi poplitee stângă cu reumpiere prin circulaţie colaterală a arterei interosoase. B. Stenoză critică pe artera femurală superficială stângă (imaginea din stânga), stenoze multiple, etajate, urmate de ocluzie scurtă (imaginea din dreapta).

presiunii transcutanate a oxigenului (TcPO2). Valorile cut-off <50 mmHg pentru TAS la gleznă, <30 mmHg pentru TAS la haluce şi < 30 mmHg pentru $TcPO_2$ confirmă diagnosticul clinic. $TcPO_2$ este utilizată şi pentru evaluarea capacităţii de vindecare după amputaţie[6].

4. *Teste pentru evaluarea factorilor de risc ev*

Sunt necesare pentru evaluarea şi controlul factorilor de risc: glicemie â jeun, test de toleranţă la glucoză oral, HbA1c (la glicemie >101 mg%), lipidogramă, funcţie renală. Sunt utile şi hemoleucograma, parametrii de coagulare.

EVOLUŢIE, PROGNOSTIC

Evoluţia naturală şi prognosticul sunt determinate de afectarea ATS în alte teritorii şi de afectarea locală[1-3]. Registrul REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) arată că aproximativ 65% din pacienţii cu BAP simptomatică au manifestări clinice de boală arterială şi în alte teritorii2. Pacientul cu BAP are exces de morbiditate şi mortalitate CV, care este în relaţie directă şi cu severitatea afectării arteriale locale. Astfel, în ischemia critică ameninţătoare, riscul de evenimente CV majore este triplu comparativ cu riscul pacienţilor în stadiul de claudicaţie[5], 6. Mortalitatea este de 2,5 ori mai mare comparativ cu populaţia ge-nerală şi creşte semnificativ în stadiile avansate de boală. La 2 ani, 25-50% dintre paci-enţii cu amputaţie decedează[2].

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

Măsurile de prevenţie se referă la depistarea şi tratamentul factorilor de risc la pacienţii cu diagnostic stabilit de BAP pentru reducerea riscului CV global. Măsurile sunt cele recomandate de ghidul de prevenţie ESC din 2016 (citat de 1) şi se aplică indiferent de stadiul de boală.

Întreruperea obligatorie a fumatului este cea mai eficientă metodă pentru ameliorarea evoluţiei. Pacienţii beneficiază de programe de consiliere şi de asocierea medicaţiei specifice (bupropion, vareniclină, substituenţi nicotinici). Măsurile trebuie să vizeze şi fumatul pasiv, utilizarea ţigărilor electronice.

Tratamentul dislipidemiei cu statine este indicat pentru toţi pacienţii cu BAP a membrelor inferioare. Ţintele sunt LDL-colesterol < 70 mg% sau scăderea cu cel puţin 50% dacă nivelul iniţial este între 70-135 mg%. Combinarea statinei cu ezetimibe poate fi utilă. Asocierea la statine a evolocumab (Ac monoclonal care inhibă proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9) ar putea reduce suplimentar rata evenimentelor majore CVI, 3.

Tratamentul HTA este esenţial pentru reducerea riscului CV. Ţinta tensională iniţială este <140/90 mmHg. Dacă tratamentul este bine tolerat, ţinta pentru TAS este 120-129 mmHg la pacienţii <65 ani şi 130-139 mmHg >65

ani, iar pentru TA diastolică <80 mmHg. IECA si sartanii sunt drogurile de primă linie pentru prevenţia secundară. Betablocantele sunt sigure şi nu agravează claudicaţia; pot fi utilizate atunci când există indicaţii specifice. Nebivololul este superior metoprololului [1].

Tratamentul diabetului zaharat include educaţia pacientului referitor la măsurile stricte de igienă locală a piciorului şi controlul glicemie optim cu menţinerea HbA 1c <7%.

Tratamentul antitrombotic se referă la antiagregarea plachetară şi anticoagulare.

Tratamentul antiagregant plachetar este indicat pe termen lung la pacienţii cu BAP simptomatică şi postrevascularizare (intervenţională şi by-pass infrainghinal). Aspirina în doze mici (75-100 mg) este eficientă în prevenţia evenimentelor CV majore. Superioritatea clopidogrel versus aspirină este discutabilă (indicaţie de clasă IIB, nivel de evidenţă B) [1]. Terapia dual antiplachetară (DAPT) - aspirină şi clopidogrel este indicată după procedurile endovasculare cel puţin 1 lună, indiferent de tipul de stent utilizat. Poate fi recomandată şi după by-pass cu graft protetic infrapopliteal.

Anticoagularea poate fi recomandată *postrevascularizare* chirurgicală cu graft venos au-tolog infrainghinal.

Pentru pacienţii cu BAP care asociază patologie CV, administrarea DAPT sau/şi anticoagulantelor va respecta indicaţiile generale ale ghidurilor în vigoare. Asocierea anticoagulării cu tratamentul antiagregant plachetar ar trebui menţinută minim 1 lună. Asocierea pe termen lung se face în situaţii speciale, la pacienţi cu risc înalt ischemic, leziuni complexe cu risc înalt trombotic, antecedente de ischemie acută sub anticoagulant oral, stentare infrapopliteală.

Tratamentul claudicaţiei intermitente

Măsurile de prevenţie sunt obligatorii. Statinele au indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă A, deoarece au beneficii asupra riscului CV global şi ameliorează capacitatea funcţională [1, 2].

Reabilitarea prin exerciţiu fizic supervizat este o verigă cheie (indicaţie de clasă I, nivel de evidenţă A)[1,2]. Exerciţiul fizic ameliorează disfuncţia endotelială şi metabolismul energetic, reduce inflamaţia locală, stimulează angiogeneza şi are efecte benefice suplimentare asupra factorilor de risc CV. Se recomandă exerciţiul fizic prin includerea în programe de reabilitare după evaluare atentă a statusului cardiovascular. Majoritatea programelor durează minim 3 luni, cu antrenament de minim 3 ore/săptămână, pentru atingerea ţintei de mers fără claudicaţie 45-60 de minute şi creşterea progresivă a perimetrului de mers. Beneficiul pe termen lung depinde de complianţa fiecărui pacient.

Tratamentul farmacologic are scopul de a creşte distanţa maximă de mers şi distanţa de mers până la apariţia claudicaţiei. Măsurile specifice de prevenţie contribuie la atingerea acestui obiectiv. Prostaglandinele vasodilatatoare (derivaţi de prostaglandină E2 şi prostaciclină) pot fi, de asemenea, utile. Beneficiul altor tipuri de agenţi farmacologici este dovedit variabil de studii.

Cilostazol este un inhibitor de fosfodiesterază III care are ca efect creşterea AMPc şi a adenozinei în celulele ţintă (cardiomiocit, celule musculare netede vasculare, trombocit). Graţie mecanismului particular de acţiune, are efecte benefice vasodilatatoare şi pleiotrope (stimulare a angiogenezei, ameliorarea disfuncţiei endoteliale şi a stresului oxidativ, efect antiproliferativ, inhibarea activării şi agregării plachetare, acţiune asupra sintezei de trigliceride şi de creştere a HOL-colesterol). Doza recomandată este de 100 mg x 2/zi. Are multiple efecte secundare (cefalee, palpitaţii, tulburări de ritm, scăderea TA, diaree etc.), necesită precautie la asocierea cu medicatia antitrombotică, 'este contraindicat în insufi ienţa cardiacă [1]. Afirmarea efectului benefic necesită cel puţin 3 luni de tratament. Există dovezi recente asupra reducerii ratei de restenoză după terapie endovasculară [1, 3]. Ghidul ESC nu include cilostazol în recomandările standardizate [1], în timp ce ghidul ACC/AHA menţine recomandarea de clasă I, nivel de evidenţă A[2]

Alte droguri vasodilatatoare utilizate în practica clinică, ca pentoxifilin retard şi naftidrofuril, nu sunt incluse în recomandările standardizate ale ghidurilor ESC şi ACC/AHA [1, 2]. Ghidul SVS menţine recomandarea de administrare a pentoxifilinului 400 mg x 3/zi la pacienţii care nu tolerează cilostazol[7]. Există semnale asupra beneficiilor suplimentare ale pentoxifilinului în reducerea proteinuriei la pacienţii diabetici şi scăderea mortalităţii de toate cauzele în insuficienţa cardiacă[7].

Tratamentul de revascularizare este recomandat doar pacienţilor cu control adecvat al factorilor de risc, care nu îşi ameliorează capacitatea funcţională după minim 3 luni de exerciţiu fizic supervizat sau care au simptome severe ce împiedică activitatea fizică zilnică[1, 2]. Deşi revascularizarea are efecte benefice imediate funcţionale şi asupra calităţii vieţii, pe termen lung nu există diferenţe semnificative comparativ cu tratamentul conservator[1, 6].

Alegerea tipului de revascularizare este individualizată, în funcţie de anatomia locală, tipul de leziune, comorbidităţi, risc operator, vârsta pacientului[1-3, 6]. Orice procedură de revascularizare implică utilizarea terapiei antitrombotice conform recomandărilor.

Revascularizarea endovasculară are ca indicaţii de elecţie leziunile stenotice/ocluzive aorto-iliace <5 cm şi femuro-popliteale <25 cm[1,2]. Rata de restenoză a leziunilor tratate endovascular rămâne mare în BAP a membrelor inferioare. De aceea, angioplastia cu balon este completată frecvent cu implantare de stent. Plasarea de stenturi trebuie evitată în zonele potenţial utilizate pentru by-pass şi în zonele de flexie accentuată. Utilizarea stenturilor şi a baloanelor farmacologic active, precum şi a stenturilor autoexpandabile flexibile (nitinol) a redus incidenţa restenozei la 1 an şi a crescut posibilităţile de revascularizare a leziunilor infrapopliteale[1-3]. Tehnici ca aterectomia şi angioplastia subintimală sunt utilizate în situaţii particulare, în funcţie de anatomia locală.

Leziunile de aortă infrarenală sau cu extensie spre bifurcaţie beneficiază de reconstrucţie endovasculară cu proteze speciale, cu rezultate pe termen lung comparabile cu chirurgia de by-pass.

Principalul dezavantaj al procedurilor endovasculare rămâne patenţa pe termen lung şi durabilitatea stenturilor pentru leziunile femuro-popliteale[7].

Revascularizarea chirurgicală[1, 2, 57] este folosită de primă intenţie în ocluziile aorto-iliace, ocluziile de aortă cu extensie spre arterele renale şi ocluziile 25 cm de arteră femurală superficială. Frecvent este utilizată în cadrul strategiei hibrid (by-pass/endarterectomie femurală şi stentare iliacă).

Revascularizarea se face cu material venos autolog (marea safenă) în leziunile infrainghinale şi cu grafturi protetice (poliester sau politetrafluoroetilen) în leziunile suprainghinale. La pacienţii fără alte alternative de revascularizare se utilizează by-pass-ul extra-anatomic axilo-femural sau femuro-femural. În cazuri selecţionate se pot utiliza grafturi biologice tratate din pericard ovin sau bovin[3]. Sinteza strategiei de revascularizare este redată în Tabelul 2.

Tratamentul ischemiei cronice ameninţătoare pentru membrul inferior

Termenul de ischemie cronică ameninţătoare pentru membrul inferior (ICA) este preferat celui de ischemie critică cronică, deoarece evoluţia spre amputaţie/salvarea membrului afectat poate fi influenţată şi de componenta neuro-ischemică şi de infecţie[1].

Severitatea ischemiei şi stratificarea riscului de amputaţie se bazează pe o clasificare nouă (WIfI) care include leziunile trofice (W), ischemia (I) şi infecţia piciorului (fI)8 (Tabelul 3). Clasificarea se aplică pacienţilor care au dovezi de ischemie severă (de exemplu, IGB <0,4) sau pierderi tisulare care nu s-au vindecat în ultimele 14 zile[1]. Fiecare dintre cei 3 factori sunt gradaţi în patru categorii: O - fără, 1 - uşoară, 2 - moderată, 3 - severă.

TABELUL 2. **Recomandări privind revascularizarea la pacienţii cu claudicaţie intermitentă** (adaptat după 1)

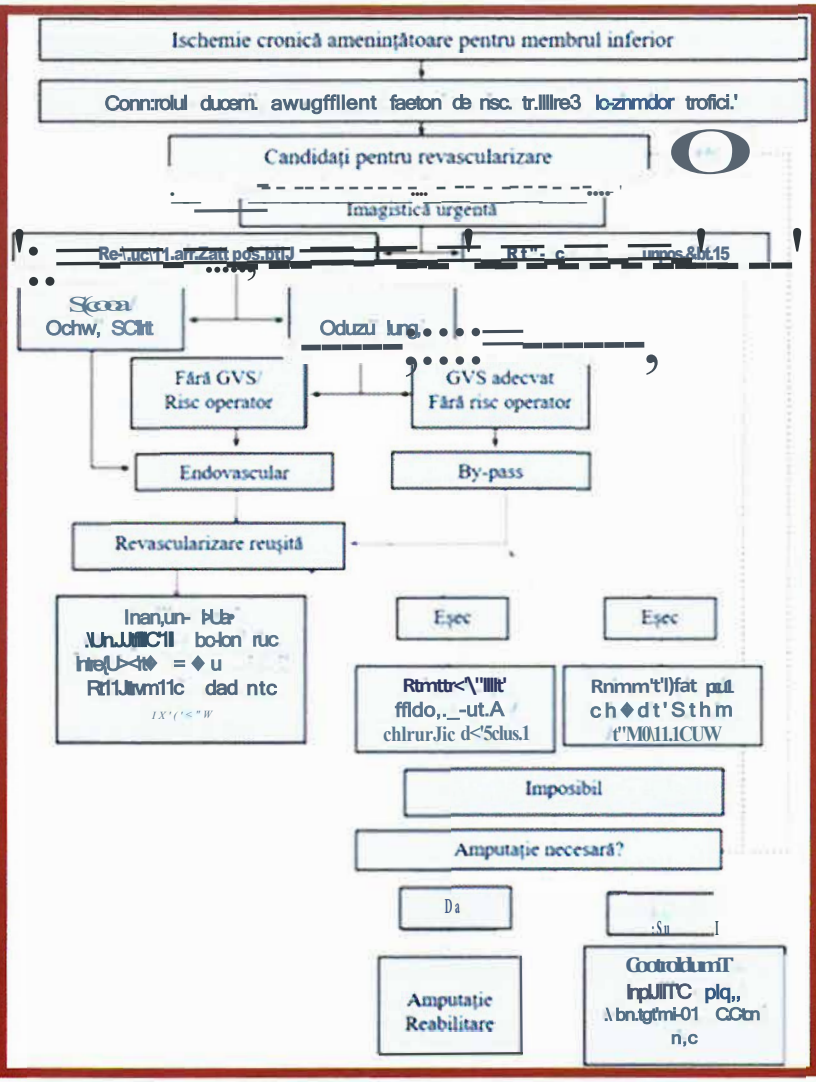
Recomandări	Clasa	Nivel de evidenţă
Leziuni aorto-iliace ocluzive		
Strategie endovasculară de primă intenţie în leziuni ocluzive scurte (<5cm)	I	C
Strategie endovasculară de primă intenţie în leziuni lungi/bilaterale la pacienţi cu comorbidităţi severe	IIa	B
Implantarea primară de stent este preferată	IIa	B
Chirurgie de by-pass aorto-(bi)femural la pacienţi fără contraindicaţii pentru intervenţie		
Chirurgie deschisă în ocluzii de aortă cu extensie spre arterele renale	IIa	C
By-pass extra-anatomic în absenţa altor soluţii pentru revascularizare	IIb	C
Proceduri hibrid în ocluzii ilio-femurale	IIa	C
Leziuni femuro-popliteale ocluzive		
Strategie endovasculară de primă intenţie în leziuni ocluzive scurte (<25 cm)	I	C
Implantarea primară de stent ar trebui luată în considerare în leziuni ocluzive scurte	IIa	A
Baloanele/stenturile farmacologic active pot fi luate în considerare în leziuni ocluzive scurte	IIb	A/B
Baloanele farmacologic active pot fi luate în considerare în restenoza intrastent	IIb	B
Strategia endovasculară poate fi luată în considerare în leziunile lungi 2:25 cm în caz de contraindicaţii pentru chirurgie şi dacă există echipe experimentate	IIb	C
Chirurgie de by-pass în leziuni lungi 2:25 cm dacă există vână autologă adecvată şi durata de viaţă depăşeşte 2 ani	I	B
Graftul autolog de vână safenă este de elecţie	I	A
În absenţa graftului venos autolog adecvat, ar trebui luată în considerare utilizarea graftului protetic	IIa	A

TABELUL 3. **Clasificarea Wifl pentru evaluarea riscului de amputaţie** (adaptat după 8)

Componenta	Scor	Descriere		
W (leziune trofică)	0	Durere de repaus, fără ulcer		
	1	Ulcer mic, superficial, situat distal/la picior, fără gangrenă		
	2	Ulcer profund cu expunerea osului, articulaţiei sau tendonului ± gangrenă limitată la degete		
	3	Ulcer profund extins, afectează călcâiul ± gangrenă calcaneană/extinsă		
I (ischemie)		IGB	TA gleznă (mmHg)	TA haluce (mmHg)
	0	2:0,8	>100	2:60
	1	0,6-0,79	70-100	40-59
	2	0,4-0,59	50-70	30-39
	3	< 0,4	<50	<30
fI (infecţia piciorului)	o	Fără semne/simptome de infecţie		
	I	Infecţie locală cutanată şi la nivelul ţesutului celular subcutanat		
	2	Infecţie locală mai profundă decât în categoria 2		
	3	Inflamaţia sistemică prezentă		

În funcţie de severitatea leziunilor trofice şi a ischemiei, poate fi estimat riscul de amputaţie la 1 an.

Este necesar tratamentul fiecărei componente (Figura 4), iar abordarea presupune echipă multidisciplinară.



rigura 4. - Strategia terapeutică în ischemia cronică ameninţătoare pentru membrul inferior (adaptat după 1). G*VS* - grefon de venă safenă.

Indicaţia şi tipul de revascularizare trebuie luate în discuţie la orice pacient. Ambele metode de revascularizare pot fi eficiente, dar chirurgia deschisă are beneficii superioare pe termen lung. Terapia endovasculară este indicată pentru leziunile stenotice/ocluzive scurte[1]. În leziuni, indicaţia de elecţie este by-pass-ul scurt cu grefon de venă safenă (clasă I, nivel de evidenţă A).

Deoarece cu aceste strategii rata de amputaţie rămâne crescută, este avansat conceptul de revascularizare bazată pe angiosom. Acesta propune revascularizarea directă a arterei implicate în perfuzia segmentului de membru afectat9.

După revascularizare, trebuie aplicată o strategie completă de vindecare a tulburărilor trofice, care poate lua în discuţie compresia intermitentă pneumatică cu dispozitive speciale sau terapia cu oxigen hiperbaric[2].

Pentru pacienţii cu ICA la care nu există posibilitatea de revascularizare, sunt propuse

metode alternative ca stimularea spinală, angIO-geneza terapeutică (prin injectarea de celule stern autologe sau factori de creştere, terapie genică) sau administrarea intravenoasă de prostaglandine vasodilatatoare în cure repetate. Metodele nu au indicaţie de ghid şi necesită validare în trialuri.

SINDROMUL DE ISCHEMIE ARTERIALĂ ACUTĂ

CONSIDERAŢII GENERALE

Ischemia arterială acută (IAA) este o urgenţă medico-chirurgicală deoarece are evoluţie clinică rapidă, potenţial crescut de ireversibilitate şi morbi-mortalitate crescute.

IAA poate fi prima manifestare clinică la un pacient asimptomatic sau este un eveniment acut la un pacient cu diagnostic anterior de BAP a membrelor inferioare.

DEFINIŢIE, ETIOPATOGENIE, CLASIFICARE

IAA reprezintă întreruperea rapidă sau bruscă a perfuziei arteriale, care ameninţă vtabilitatea tisulară.

Cauzele principale de lAA sunt embolia şi ocluzia trombotică.

Emboliile au origine cardiacă în 80-90% din cazuri sau extracardiacă (5-10%). Există un procent de 5-10% de embolii fără cauză cunoscută, numite criptogenetice. Embolizarea se produce cel mai frecvent la nivelul bifurcaţiilor, pe artera femurală comună, urmată de artera poplitee.

Sursele de embolie cardiacă sunt fibrilaţia atrială (cel mai frecvent), valvulopatii mitrale complicate cu tromboze atriale/fibrilaţie atrială, insuficienţa cardiacă, protezele valvulare, endocardita infecţioasă, tumori cardiace (frecvent, mixom), infarct miocardic anterior cu tromb intracavitar sau anevrism de VS.

Sursele de embolie extracardiacă sunt anevrismele aortice sau arteriale periferice complicate cu tromboză, plăcile de aterom, sistemul venos profund (embolii paradoxale).

Ocluzia trombotică se produce pe vas nativ cu leziuni ATS sau cu anevrism arterial, pe grafturi sau în stări de hipercoagulabilitate (trombofilie, sindrom antifosfolipidic, neoplazii).

Severitatea şi evoluţia depind de:

- etiologie: embolia produce ocluzie bruscă, severă, deoarece apare frecvent pe un pat arterial normal sau cu leziuni minime ATS, fără circulaţie colaterală. Dimpotrivă, ocluzia trombotică intervine la pacienţi cu istoric de BAP, care dezvoltă circulaţie colaterală;
- sediul ocluziei: cu cât IAA este mai sus situată, cu atât este mai prost tolerată, deoarece este scos din circulaţie un teritoriu arterial mai extins;
- extensia ocluziei trombotice în aval;
- gradul de dezvoltare al circulaţiei colaterale care este factorul crucial.

Consecinţa directă a emboliei sau trombozei este ischemia locală cu trecerea de la metabolismul aerob la cel anaerob. Ischemia ireversibilă apare cel mai rapid în nervi şi muşchi (6-8 ore) şi mult mai tardiv în tegument.

Ischemia prelungită locală poate compromite restabilirea fluxului sanguin după revascularizare (fenomen de „no-reflow"). De asemenea, se produce suferinţă locală venoasă, care favorizează tromboza profundă, cu risc de embolie pulmonară.

Din cauza ischemiei musculare, este eliberată în circulaţie mioglobina, care precipită în tubii renali şi poate induce insuficienţă renală acută. Starea de anaerobioză înseamnă producere de radicali liberi de oxigen, hiperkaliemie, acidoză, cu consecinţe fatale asupra organelor vitale (tulburări grave de ritm, ischemie miocardică, depresie cardio-respiratorie, comă).

În funcţie de severitate şi evoluţie, IAA se clasifică în *reversibilă* şi *ireversibilă* (depăşită).

DIAGNOSTIC

Tablou clinic

În JAA apare o asociere sugestivă de simptome şi semne, cunoscută ca „tabloul celor 6 P": durere intensă, persistentă (pain), absenţa pulsului (pulseless), paloarea tegumentului (palor), tegumente extrem de reci (perishing cold), parestezii (paraesthesia), impotenţă funcţională (paresis/paralysis).

Semnele clinice apar întotdeauna sub nivelul obstrucţiei.

Două elemente sunt esenţiale pentru diagnosticul clinic: absenţa pulsului şi debutul brusc urmat de evoluţie rapid progresivă.

Semnele cele mai precoce de ischemie ireversibilă sunt pierderea sensibilităţii vibratorii şi tulburările de motilitate a halucelui.

TABELUL 4. **Elemente de diferenţiere între cauza embolică şi trombotică a ischemiei arteriale acute**

Caractere	Embolie	Tromboză
Evoluţie	Minute-ore	Ore-zile
Sursa emboliei	+	-
Istoric HAP/afectare ATS/ factori risc	-	+
Embolii în alte teritorii	+/-	-
Puls controlateral	+	-
Tip obstrucţie	Completă	Parţială (frecvent)

IAA depăşită este definită clinic prin dispariţia sensibilităţii tactile (anestezie), impotenţă funcţională completă (paralizie, rigor), modificări cutanate sugestive (tegumente marmorate, cu pete eritro-cianotice, delimitarea cianozei cu aspect „în şosetă"). IAA depăşită este o urgenţă chirurgicală.

Diagnostic etiologic

Stabilirea etiologiei este importantă pentru diferenţierea *emboliei* de *ocluzia trombotică* (Tabelul 4). Prezentarea precoce (ore) a pacientului cu IAA este înalt sugestivă pentru mecanismul embolie.

Diagnostic de severitate

Este esenţial pentru decizia terapeutică şi se bazează pe încadrarea simptomelor şi semnelor în categoriile de risc Rutherford (Tabelul 5) [1].

Explorările paraclinice includ:

- inventar rapid al factorilor de risc, bilanţ cardiovascular minim (ECG, ecocardiografie), teste de coagulare, funcţie renală;
- aprecierea viabilităţii prin evaluarea semnalului arterial şi venos cu ajutorul sondei Doppler creion de 7-12 MHz. Dacă este disponibilă în urgenţă, ecografia Doppler poate preciza mai exact sediul obstrucţiei şi este utilă la pacienţii cu by-pass;
- evaluare imagistică în funcţie de categoria Rutherford (Figura 5):

o categoria I - se efectuează anterior deciziei de revascularizare;

o categoria II - se efectuează după revascularizare urgentă dacă există deficit neurologic (IIb). Angiografia cu substracţie digitală dirijează procedurile endovasculare de revascularizare şi evidenţiază leziunile restante ATS;

o categoria III nu necesită explorare imagistică deoarece urgenţa este amputaţia.

TABELUL 5. **Categorii clinice de ischemie arterială acută** (adaptat după I)

Grad	Categoric	Prognostic	Modificări senzoriale	Modificări motorii	Semnal Doppler arterial/venos
I	Viabil	Fără ameninţare imediată	-	-	Audibil/Audibil
IIa	Ameninţat potenţial (uşor)	Poate fi salvat prin tratament prompt	-/+ (haluce)	-	Inaudibil/Audibil
IIb	Ameninţat vital (imediat)	Poate fi salvat prin revascularizare imediată	Parestezii Durere repaus	Pareză uşoară/moderată	Inaudibil/Audibil
III	Ireversibil	Pierdere majoră şi definitivă de ţesuturi Amputaţie necesară	Anestezie profundă	Paralizie profundă (rigor)	Inaudibil/Inaudibil

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

Tratamentul este o urgenţă în categoriile II şi III Rutherford. Sinteza abordării terapeutice este redată în Figura 5.

Măsurile urgente în prespital sunt calmarea durerii (frecvent cu opiacee), asigurarea poziţiei declive a membrului afectat şi a temperaturii optime (nu se aplică niciodată căldură locală), anticoagularea cu heparină nefracţionată.

Măsuri de tratament în spitat[1]

Anticoagularea cu heparină nefracţionată în perfuzie intravenoasă continuă este gestul terapeutic esenţial. Se aplică în categoriile I şi II până la decizia de revascularizare.

Tratamentul de revascularizare cuprinde tromboliza ghidată pe cateter, trombectomie mecanică percutană sau tromboaspiraţie, trombectomie chirurgicală, chirurgie de by-pass şi/sau endarterectomie, tehnici de reparare arterială.

Dacă există deficit neurologic, revascularizarea trebuie să fie urgentă. Se optează pentru trombectomie percutană/chirurgicală sau tromboaspiraţie.

Tromboliza dirijată pe cateter este adresată doar cazurilor fără deficit neurologic. Asociere a trombolizei pe cateter cu trombectomia percutană mecanică scade considerabil riscul de amputaţie pe termen mediu.

Tromboliza este urmată de angioplastie cu balon şi implantare de stent sau chirurgie deschisă în funcţie de tipul de leziune restantă documentată angiografic.

Tehnicile endovasculare sunt preferate la pacienţii cu comorbidităţi şi risc operator crescut.

Revascularizarea chirurgicală este optimă în primele 6 ore de la debut. Dacă etiologia

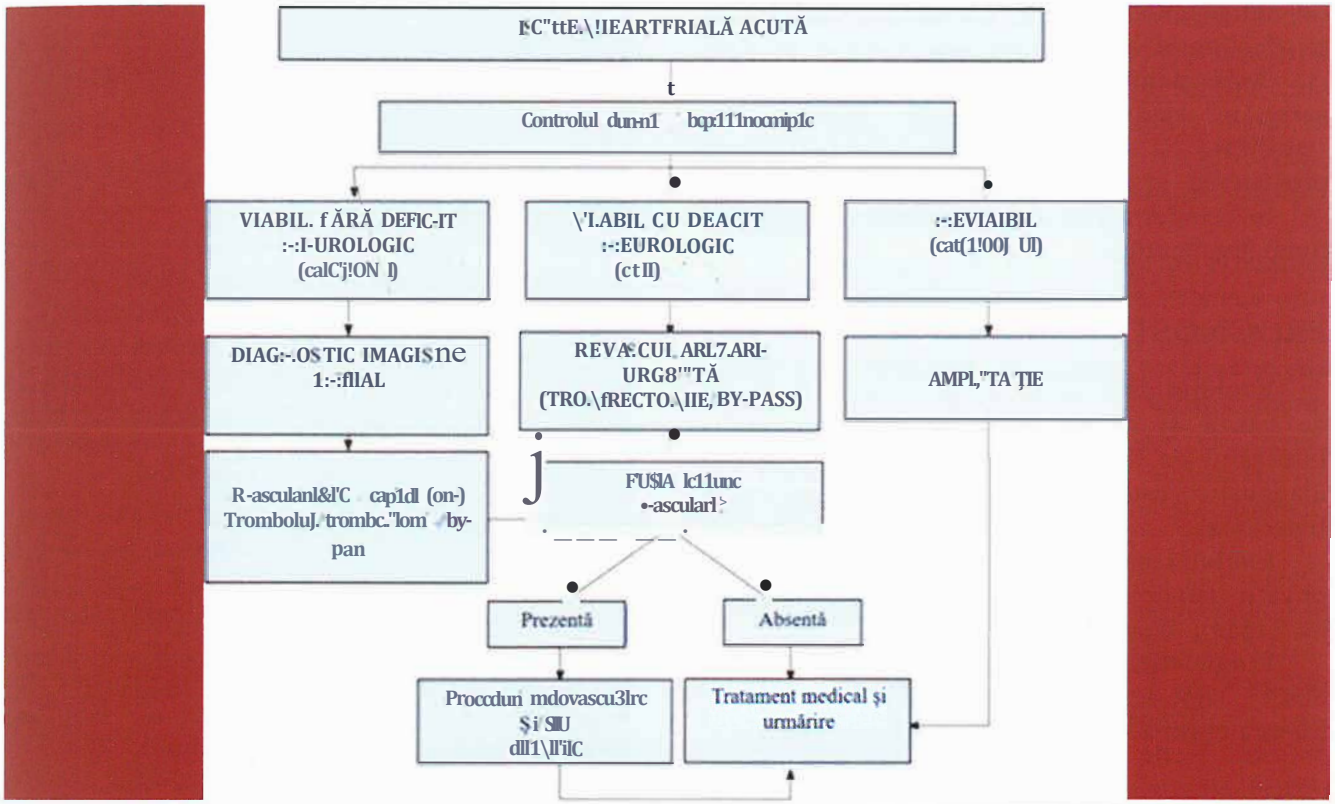


Figura 5. - Managementul ischemiei arteriale acute (adaptat după 1)

embolică este evidentă, se practică trombembolectomie cu sonda Fogarty. În caz contrar, timpul şi tipul de chirurgie sunt dirijate din nou de categoria Rutherford. Nu se utilizează pentru graftare venele segmentului afectat care pot fi lezate din cauza ischemiei locale prelungite.

După revascularizare, se continuă tratamentul anticoagulant oral în funcţie de cauza IAA şi afecţiunile asociate.

Dacă membrul este viabil dar revascularizarea nu este posibilă, singura opţiune este stabilizare cu tratament medical (anticoagulare, prostanoizi în categoria IIb).

În categoria III, amputaţia este singura opţiune terapeutică.

PROGNOSTIC

Evoluţia este rapid progresivă, dependentă de cauză şi de starea circulaţiei colaterale. Intervalul de timp între momentul debutului şi diagnostic este decisiv pentru prognosticul funcţional.

Evoluţia naturală este spre gangrenă, complicaţii sistemice (sepsis, insuficienţă multiplă de organ), deces.

Prognosticul este rezervat pentru că, de obicei, sunt asociate afecţiuni cardiovasculare. Supravieţuirea la 5 ani nu depăşeşte 45% [1].

SINDROMUL DEGETULUI ALBASTRU

Este o entitate clinică particulară care constă în cianoza bruscă a unuia sau mai multor degete însoţită de durere. Cauza este ateroembolică, cu punct de plecare în plăcile de aterom din segmente arteriale supraiacente. Frecvent, leziunile sunt multiple şi este dificilă stabilirea leziunii responsabile. Consecinţa este ischemia într-un teritoriu arteriolar distal limitat [1, 3].

Atitudinea terapeutică optimă rămâne controversată. Principiul terapeutic este stabilizarea sau îndepărtarea sursei. Stabilizarea poate fi realizată prin angioplastie cu balon şi stentare asociată cu terapie antiagregantă. Anticoagularea nu este indicată deoarece are efect per se ateroembolic. Tratamentul chirurgical îndepărtează sursa de embolie prin endarterectomie sau by-pass.

Atitudinea terapeutică trebuie să fie agresivă deoarece există risc crescut de microembolii repetate care se soldează cu pierdere tisulară şi amputaţie până la 45% din cazuri [1, 3].

BOLILE ARTERELOR MEMBRELOR SUPERIOARE

Sunt mai puţin frecvente decât BAP a membrelor inferioare sau subdiagnosticate.

Spre deosebire de BAP a membrelor inferioare, etiologia ATS este mai frecventă la nivelul arterelor subclavii, axilare şi a trunchiului brahiocefalic, în timp ce arterele distale au leziuni nonATS (Tabelul 6)[3].

Tabloul clinic este variabil în funcţie de localizare şi de cauză. În leziunile proximale, apar diferenţa de TA între braţe, diminuarea sau absenţa pulsurilor, sufluri cervicale sau subclaviculare. În cazuri severe, apar simptome şi semne neurologice. Leziunile distale se manifestă prin durere de repaus şi, mai rar, tulburări trofice (necroze, gangrenă).

Când sunt suspicionate clinic, este necesar examen fizic complet general şi vascular. Pentru leziunile de arteră radială, se va efectua testul Allen, mai ales la pacienţii care vor fi adresaţi revascularizării coronariene.

Afectarea arterială poate fi complet evaluată imagistic noninvaziv şi invaziv. Ultrasonografia Duplex este utilă pentru localizările proximale. Angiografia CT este utilă pentru leziunile supraaortice şi evaluarea sindromului de defileu toracic. Angiografia RM furnizează informaţii morfologice şi funcţionale valoroase, estimează corect severitatea stenozelor. Angiografia cu substracţie digitală este rezervată cazurilor adresate pentru revascularizare

intervenţională. Tomografia cu emisie de pozitroni este de interes particular pentru evaluarea vasculitelor[1].

TABELUL 6 **Etiologia afectării arteriale a membrelor superioare** (reprodus după 3)

Cauza	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
ATS	X				
Sindrom de defileu toracic	X				
Arterită cu celule gigante	X				
Boala Takayasu	X	X			
Fibroză postiradiere	X	X			
Embolie		X	X	X	X
Displazie fibromusculară		X			X
Boala Buerger				X	X
Ergotism				X	X
Boli de ţesut conjunctiv				X	X
Droguri citotoxice					X
Injecţii intrarteriale					X
Diabet zaharat					X
Sindrom mieloproliferativ					X
Status de hipercoagulabilitate					X
Crioglobulinemie					X
Traumatisme repetate					X
Expunere la clorură de vinil					X
Leziuni iatrogene	X	X	X	X	X

Tratamentul este dirijat în funcţie de cauză. Pentru leziunile ATS asimptomatice, este necesar controlul factorilor de risc şi optimizarea tratamentului medical. Leziunile simptomatice sau complicate necesită revascularizare. Tipul de revascularizare este adaptat leziunii şi riscului asociat al pacientului.

AFECTAREA ARTEREI SUBCLAVII

Este de importanţă particulară, având în vedere utilizarea frecventă a arterei mamare interne pentru revascularizarea miocardică chirurgicală.

Clinic, poate fi asimptomatică, iar suspiciunea porneşte de la evidenţierea unei diferenţe de TA ≥ 10-15 mmHg între braţe sau a unui suflu sistolic subclavicular[1].

Când este simptomatică, se manifestă prin sindromul de furt subclavicular, cauzat de inversarea fluxului în artera vertebrală homolaterală pentru asigurarea perfuziei membrului afectat. Pacientul are claudicaţie intermitentă de efort sau simptome neurologice care se agravează la efort (tulburări de vedere, ataxie, vertij, dizartrie, tulburări senzoriale faciale, sincopă)[10].

La pacienţii cu by-pas aorto-coronarian efectuat cu arteră mamară internă, stenoza proximală de arteră subclavie duce la angină pectorală sau tulburări de ritm, precipitate de ischemia miocardică indusă de efortul membrului homolateral[10].

Tratamentul conservator este adresat factorilor de risc. Sunt utile statinele şi tratamentul antiagregant plachetar[1].

Revascularizarea va fi efectuată la pacienţii cu simptome severe, cu complicaţii (sindrom de furt subclavicular, atac ischemic tranzitor/AVC, manifestări de ischemie miocardică) sau la pacienţi asimptomatici, planificaţi pentru by-pass aorto-coronarian cu arteră mamară internă sau care au fistule homolaterale pentru dializă.

Terapia intervenţională este de primă intenţie atât pentru leziuni stenotice, cât şi ocluzive, cu rezultate excelente pe termen lung.

Revascularizarea chirurgicală este rezervată pacienţilor cu eşec al terapiei intervenţionale. Se preferă transpoziţia arterei subclaviculare către carotida homolaterală. Alte opţiuni sunt by-pass-ul carotido-subclavicular cu graft protetic, preferat în leziunile extensive şi în caz de reocluzie după stentare. Procedurile de by-pass extra-anatomic cu material protetic subcutanat reprezintă o soluţie de rezervă[1, 3].

TROMBANGEITA OBLITERANTĂ (BOALA BUERGER)

DATE GENERALE

Reprezintă afectarea arterială periferică a membrelor de cauză inflamatorie, soldată cu obstrucţia arterelor şi venelor de calibru mic şi mijlociu.

Prevalenţa în ultima decadă a scăzut (2,6-20 cazuri/100.000 locuitori) din cauza măsurilor de combatere a fumatului, dar şi a diagnosticului precoce [11].

Cauza nu este cunoscută, dar este incriminat fumatul ca factor determinant. Se discută rolul predispoziţiei genetice, deoarece prevalenţa variază în diverse populaţii şi este mai frecventă la pacienţi cu Ag de histocompatibilitate HLA-A9, HLA-A54 şi HLA-B5. Sunt incriminate, de asemenea, disfuncţia endotelială şi modificări imuno-inflamatorii ca hipersensibilitate la injecţii intradermice cu extracte de tutun, la colagenul de tip T şi III, prezenţa de Ac anticelule endoteliale [11].

Modificările vasculare au caractere specifice care o diferenţiază de BAP aterosclerotică [11]:

- afectarea predominantă a arterelor mici şi medii ale membrelor inferioare, în timp ce arterele mari sunt, de obicei, indemne;
- asocierea afectării venoase de acelaşi calibru;
- leziunea elementară este de tip inflamator, interesează toate tunicile vasului, nu se însoţeşte de necroză (spre deosebire de alte vasculite), evoluează cu obstrucţie prin tromboză intens celularizată.

Consecinţa modificărilor morfologice este obstrucţia vasculară asociată cu spasm arterial. Progresia bolii şi localizarea pe vasele mici împiedică dezvoltarea circulaţiei colaterale eficiente şi determină rapid necroză tisulară.

TABLOU CLINIC

Se caracterizează prin claudicaţie intermitentă sau durere de repaus nocturnă cu localizare distală.

Afectarea membrelor superioare este frecventă, de obicei asimptomatică sau manifestă prin sindrom Raynaud şi necroze/ulceraţii dureroase ale falangelor distale.

Obiectiv, pulsurile sunt prezente la arterele mari (femurale, poplitee, brahiale), absente la vasele distale.

Frecvent apare tromboflebită superficială cu caracter migrator, localizată, de obicei, la gambe.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Angiografia cu substanţă de contrast obiectivează, în mod caracteristic, artere gracile, cu îngustare progresivă şi pereţi netezi; artere mari normale. Există zone de arteră normală alternând cu tromboze segmentare, iar circulaţia colaterală are aspect tipic „în tirbuşon" [11].

Este necesară explorare extinsă biochimică şi imunologică pentru diferenţierea de alte cauze ale tabloului clinic.

Ecocardiografia exclude sursele cardiace de embolie.

DIAGNOSTIC

Se bazează pe criteriile lui Olin (citat de 11): bărbat tânăr fumător, cu manifestări de ischemie arterială distală şi aspect angiografic sugestiv, la care s-au exclus alte cauze de vasculită, diabetul zaharat, stările de hipercoagulabilitate şi sursele de ateroembolii.

EVOLUŢIE, PROGNOSTIC

Leziunile instalate sunt rareori reversibile şi evoluează în pusee de activitate care alternează cu perioade asimptomatice. Consecinţa este apariţia rapidă a tulburărilor trofice limitate, localizate distal. Evoluţia este, în mod clar, determinată de continuarea fumatului sau oprirea sa (evitarea amputaţiilor în 94% din cazuri). Peste vârsta de 40-50 de ani, se asociază manifestări de ATS care fac dificil diagnosticul şi agravează evoluţia.

TRATAMENT

Întreruperea completă a fumatului este singura metodă eficientă de prevenire a progresiei bolii. Tratamentul medical este limitat şi fără dovezi concludente. Sunt necesare mentinerea igienei locale şi tratament agresiv şi precoce al leziunilor trofice[12].

Analogii de prostaciclină (iloprost) în administrare intravenoasă, 4-8 săptămâni, sunt benefici şi au rezultate superioare comparativ cu BAP a membrelor inferioare.

Alte clase de medicamente ca trombolitice, antiinflamatoare nesteroidiene, blocante ale canalelor de calciu, antagonişti de receptori de endotelină, pentoxifilin, tratamentul antiagregant şi anticoagulant sunt ineficiente. Metode promiţătoare în studii clinice sau experimentale sunt angiogeneza terapeutică (terapie genică cu factor de creştere sau injectarea de progenitori derivaţi din celule autologe medulare în segmentul ischemiat) şi terapia cu oxigen hiperbar[12].

Revascularizarea chirurgicală poate fi tentată doar în situaţia asocierii de leziuni proximale ATS. Simpatectomia lombară, stimularea spinală, administrarea intraarterială de rezerpină rămân controversate. Amputaţia limitată este adresată cazurilor refractare la tratament.

TULBURĂRI VASCULARE FUNCŢIONALE

BOALA ŞI SINDROMUL RAYNAUD

Reprezintă o afecţiune caracterizată prin episoade paroxistice de spasm arterial distal, indus în mod caracteristic de frig sau stări emoţionale, cu reducerea fluxului sanguin local şi ischemie. Hiperreactivitatea simpatică este implicată.

Când nu se depistează o cauză, afecţiunea este încadrată ca boală Raynaud.

Sindromul/fenomenul Raynaud este întotdeauna secundar unei alte afecţiuni. Cauzele sunt extrem de diverse: colagenoze, HTP primitivă, afecţiuni endocrine (acromegalie, mixedem, feocromocitom), diabet zaharat, boala Fabry, afecţiuni hematologice (anemii hemolitice, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, criofibrinogenemie), diverse neoplazii, medicamente (contraceptive, bromocriptina, betablocante, interferon-alfa, chimioterapie, ciclosporina etc.), boli infecţioase (hepatite virale B şi C, infecţia cu Mycoplasma), compresiuni locale (sindrom de tunel carpian, sindrom de defileu toracic), boli profesionale (expunere la vibraţii, substanţe chimice ca policlorura de vinil, toluen, acetonă sau metale grele, degerături)13.

Fenomenul Raynaud poate precede cu luni şi chiar ani apariţia bolii cauzale.

Boala Raynaud predomină la femei tinere între 15-30 ani şi nu poate fi exclusă o componentă ereditară. Fumatul şi consumul de cofeină precipită crizele de vasospasm. Migrenele şi angina pectorală sunt mai frecvente la aceşti pacienţi.

Tabloul clinic este caracteristic şi se manifestă la membrele superioare în 3 etape succesive 13:

- faza *sincopală,* tradusă prin paloarea dureroasă a degetelor care, de obicei, respectă policele, dar poate afecta toate degetele mâinii; pulsul radial este prezent, tegumentele degetelor afectate sunt reci; uneori, aceleaşi manifestări apar şi la nas şi lobii urechilor;
- faza *asfixică* în care apare cianoza prin desaturarea Hb la nivel capilar;
- faza *hiperemică,* de vasodilataţie paralitică determinată de hipoxie, în care tegumentele revin la culoarea normală; se poate însoţi de hipersudoraţie, senzaţia de furnicături, înţepături.

Există şi forme incomplete ale afecţiunii. Când este unilateral, sindromul Raynaud este secundar unei cauze locale vasculare. Episodul poate fi reprodus prin expunerea la aer rece sau imersia mâinilor în apă cu gheaţă.

Explorările paraclinice sunt extensive şi orientate spre depistarea cauzei.

Tratamentul cel mai eficient este îndepărtarea cauzei. Este importană evitarea expunerii la factori precipitanţi.

Pot fi utile vasodilatatoarele (dihidropiridine cu eliberare lentă, alfa blocante, IECA, losartan). Unguentele locale cu nitroglicerină 1-2% pot preveni crizele în cazul expunerii la frig. Iloprost şi inhibitorii de fosfodiesterază-5 (sildenafil, tadalafil) pot fi utilizaţi în sindromul Raynaud asociat HTP primitive, iar antagoniştii de receptori endotelinici (bosentan) în sclerodermie. Există date asupra eficienţei inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (fluoxetine, sertraline, escitalopram) şi toxinei botulinice. Antiagregantele plachetare nu sunt eficiente.

În cazurile de ischemie digitală critică, este necesar tratament agresiv care cuprinde plasarea în ambient cald, anestezie locală cu xilină, analogi de prostaciclină şi heparină.

Simpatectomia endoscopică toracică şi chirurgia microvasculară sunt metode utilizate ca ultimă resursă terapeutică. În cazuri extreme, se recurge la amputaţie [13].

ACROCIANOZA

Este o afecţiune vasculară funcţională caracterizată prin cianoza persistentă a tegumentelor extremităţilor. Etiopatogenia este neclară, cel mai probabil apare hiperreactivitate simpatică care determină vasospasm şi stază venocapilară cu desaturare în oxigen.

Acrocianoza poate fi secundară unor colagenoze, neoplazii, infecţii, toxice, crioglobulinemiei, sindromului antifosfolipidic. În forma primară, este întâlnită frecvent la femei tinere, cu indice de masă corporală scăzut şi antecedente familiale de acrocianoză.

Apare predominant la mâini, mai rar la picior şi faţă. Cianoza este nedureroasă, tegumentele sunt reci şi umede, este precipitată de frig, se ameliorează la cald, pulsurile periferice sunt normale. Necesită diferenţierea de alte tulburări funcţionale, ca sindromul Raynaud, eritromelalgia, sindromul degetului albastru.

De cele mai multe ori, este o condiţie benignă, de natură estetică, care nu trebuie tratată. În cazurile care impun tratament, sunt utile blocantele de canale de calciu (nifedipin, diltiazem) şi blocantele alfa-adrenergice. Forma severă, numită acrocianoză necrotizantă intermitentă, necesită asocierea de pentoxifilin şi blocante de canale de calciu, sau aplicare locală de derivaţi nicotinici sau de minoxidil [14].

LIVEDO RETICULARIS

Este o afecţiune vasculară funcţională care realizează un aspect marmorat, dantelat, în „plasă de peşte" al tegumentelor abdomenului inferior, feselor şi coapselor.

Aspectul este determinat de dilatarea venulelor secundară obstrucţiei capilare cu trombi. Este accentuat de frig, se ameliorează la cald. Se poate însoţi de parestezii în teritoriile afectate.

Este necesară identificarea cauzei, deoarece există forme secundare colagenozelor, neoplaziilor, bolilor autoimune, diverselor substanţe chimice, deficienţelor nutriţionale sau altor condiţii care determină obstrucţie capilară.

Forma primară poate fi congenitală sau apare în cadrul sindromului Sneddon (asociere cu afectare vasculară sistemică, de exemplu AVC).

Se impune tratamentul cauzei în formele secundare. În cazurile refractare, poate fi utilizată simpatectomia regională. Formele primare se ameliorează în urma expunerii la cald [15].

BIBLIOGRAFIE

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39:763-821.

2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinica! practice guidelines. J Am Coli Cardio! 2017;69:1465-1508.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) - Web Addenda. Eur Heart J 2017;00: 1-22.
4. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res 2015;116: 1509-1526.
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, et al. The natural history of untreated severe or criticai limb ischemia. J Vase Surg 2015;62: 1642-1651.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vase Surg 2007;45(Suppl S):S5-S67.
7. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. J Vase Surg 2015;61(suppl 3):2S-41S.
8. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (Wlfl). J Vase Surg 2014;59:220-234.
9. Bosanquet DC, Glasbey JC, Williams IM, Twine CP. Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. Eur J Vase Endovasc Surg 2014;48:88-97.
10. Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Prevalence and impact of the subclavian stea! syndrome. Ann Surg 2010;252:166-170.
11. Byshov NS, Zakirdzhaev EA, Aliev ZM. Modem aspects of diagnostics and treatment for thromboangiitis obliterans. Khirurgiia (Mosk)2009: 5-9.
12. Fazeli B, Dadgar Moghadam M, Niroumand S. How to Treat a Patient with Thromboangiitis Obliterans: A Systematic Review. Ann Vase Surg 2018;49:219-228.
13. Linnemann B, Erbe M. Raynaud's phenomenon and digital ischaemia – pharmacologic approach and alternative treatment options. VASA 2016;45(3):201-212.
14. Das S, Maiti A. Acrocyanosis. An overview. lnd J Dermatol 2013;58:417-420.
15. Gibbs MB, English JC, Zirwas MJ. Livedo reticularis: an update. J Am Acad Dermatol 2005;52(6): 1009-1 O19.

CAPITOLUL

42 Bolile venelor

Tromboza venoasă profundă 865
Sindromul post-trombotic 877
Insuficienţa venoasă cronică 879
Tromboflebita superficială 881
Bibliografie 883

Bolile venoase reprezintă un capitol important al patologiei cardiovasculare, atât prin numărul semnificativ de persoane afectate, cât şi prin potenţialele complicaţii ce pot apărea ca urmare a patologiei specifice. Tromboza venoasă profundă (TVP) împreună cu complicaţia sa cea mai redutabilă, embolia pulmonară, constituie, alături de infarctul miocardic şi accidentul vascular cerebral, una dintre cele „trei mari boli cardiovasculare" contemporane [1]. Trombembolismul venos, ce cuprinde TVP şi embolia pulmonară, este responsabil de peste 100.000 de decese anual în Statele Unite, având o rată a mortalităţii intraspitaliceşti de aproximativ 7%2.

Anatomie

Circulaţia venoasă sistemică este definită ca totalitatea vaselor ce transportă sângele de la nivelul ţesuturilor către cord, fiind descrisă prima dată sistematic de Andre Vesalius. Pornind de la nivelul capilarelor, prin unirea venelor de calibru mic şi mediu se formează venele de calibru mare, ce urmează, în general, acelaşi traseu ca arterele corespunzătoare, purtând, de cele mai multe ori, aceeaşi denumire (Figura 1). Nomenclatura acestora a fost revizuită în 2004 pentru a uniformiza terminologia.

La nivelul membrelor, venele formează un sistem venos profund (ce urmează traseul oaselor) şi unul superficial (situat între piele şi fasciile musculare), interconectate printr-un sistem de vene perforante.

TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ

Tromboza venoasă profundă (TVP) este definită ca apariţia unui tromb la nivelul sistemului venos profund, ce are drept consecinţă obstrucţia parţială sau completă a întoarcerii venoase. Situaţiile care favorizează staza venoasă, creşterea coagulabilităţii sanguine sau apariţia de leziuni ale peretelui vascular („triada Virchow") reprezintă cauze potenţiale ale apariţiei TVP (Tabelul I).

După evenimentul acut, trombul evoluează către retracţie, uneori urmată de recanalizare parţială (rareori completă), iar în următoarele luni către fibroză. Dezvoltarea colateralelor reuşeşte uneori să preia fluxul venos ce nu mai poate fi întors prin venele afectate de procesul trombotic. Rămân vizibile pe termen lung consecinţele asupra peretelui venos afectat (distrucţia valvelor şi dilataţia venelor

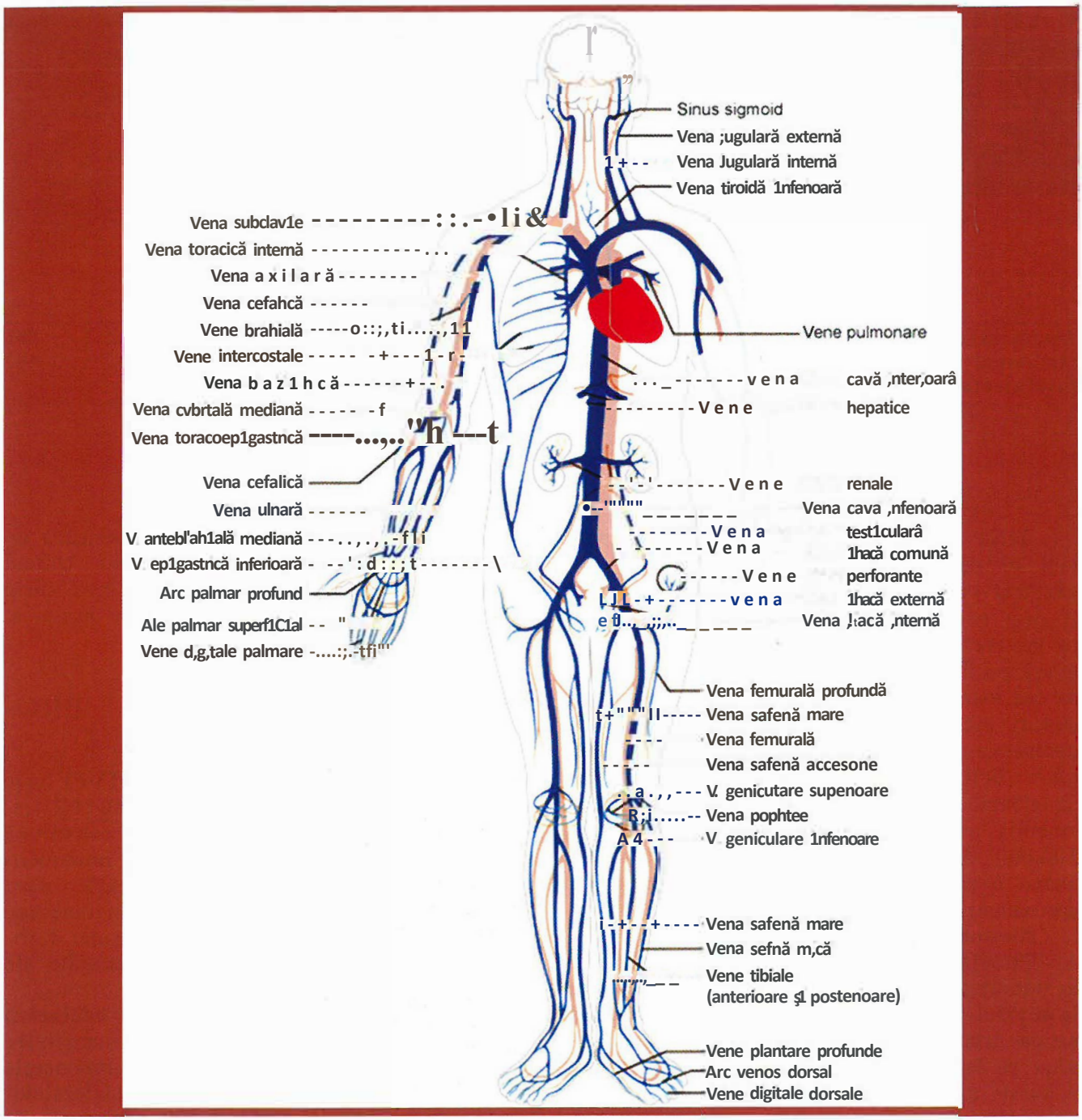


Figura 1. - Sistemul circulator venos sistemic (reprodus după http://en.wikipedia.org/wiki/Vein).

implicate) şi asupra venelor sistemului venos superficial, care participă la circulaţia colaterală, aspect ce constituie aşa numitul sindrom post-trombotic.

TABELUL 1. **Cauze favorizante ale trombozei venoase profunde**

Intervenţii chirurgicale Fracturi (de şold sau membru inferior) Protezare de şold sau genunchi Intervenţie majoră de chirurgie generală Intervenţie artroscopică la nivelul genunchiului Intervenţie chirurgicală laparoscopică **Traumatisme** Traumatisme majore Leziuni ale măduvei spinării **Afecţiuni medicale** Neoplazii Insuficienţă cardiacă congestivă sau insuficienţă respiratorie Accident vascular cerebral cu paralizie Antecedente de TVP sau trombembolism pulmonar Repaus la pat >3 zile **Alţi factori iatrogeni** (în afara intervenţiilor chirurgicale) Cateter venos central	Chimioterapie Terapie cu anticoncepţionale orale Terapie de substituţie hormonală cu estrogeni **Trombofilii** Sindrom antifosfolipidic Deficit sever de antitrombină Deficit sever de proteină C, cu antecedente familiale Deficit sever de proteină S, cu antecedente familiale Factor V Leiden, homozigot sau heterozigot Mutaţia 20210 a genei protrombinei Niveluri crescute factor VIII şi IX Hiperhomocisteinemie **Alte condiţii** Sarcina/postpartum Sarcina/antepartum Vârsta avansată Vene varicoase Poziţie şezândă prelungită (călătorii cu avionul sau cu maşina) Malformaţii congenitale ale sistemului venos (de exemplu, agenezia venei cave inferioare)

TABLOU CLINIC

Simptomele cardinale ale TVP sunt edemul, cianoza, durerea şi impotenţa funcţională la nivelul membrului afectat. Manevrele active (flexia dorsală a plantei - manevra Homans -, manevra Valsalva, tusea, compresia manuală a gambei) pot accentua durerea la nivelul membrului afectat. Repausul la pat cu membrul afectat în poziţie orizontală poate reduce importanţa edemului.

La nivelul membrelor superioare, TVP este mai rară şi în general legată de prezenţa unor catetere venoase centrale, a sondelor de cardiostimulare, a neoplaziilor sau sindromului de apertură toracică3.

Din cauza faptului că simptomatologia şi datele de examen clinic au o specificitate relativ redusă, diagnosticul TVP se bazează pe coroborarea acestora cu investigaţii paraclinice şi imagistice. Acestea trebuie efectuate atunci când probabilitatea de diagnostic a TVP reflectată de scorul Wells (Tabelul 2) este mare.

TABELUL 2. **Scorul Wells de probabilitate pentru TVP** (reprodus după 4)

Caracteristica	Scor
Paralizia, pareză sau intervenţie ortopedică recentă pentru membrul inferior	1
Imobilizare la pat recentă (>3 zile) sau intervenţii chirurgicale majore în ultimele 4 săptămâni	1
Sensibilitate (durere, inflamaţie) localizată pe traiectul sistemului venos profund	1
Edem al întregului picior	1
Edem al gambei cu diametru >3 cm decât contralateral (măsurat la 10 cm sub tuberozitatea tibială)	1
Edem ce lasă godeu mai mare la membrul inferior simptomatic	1
Vene superficiale colaterale non-varicoase	1
Cancer activ sau cancer tratatat în ultimele 6 luni	1
Diagnostic alternativ mai probabil decât TVP (chist Baker, celulită, leziuni musculare, tromboză venoasă superficială, sindrom postflebitic, limfadenopatie inghinală, compresie venoasă externă)	– 2

Scor Wells 23 = risc înalt; scor Wells 1-2 = risc moderat; scor Wells 80 = risc scăzut

Practic, orice pacient cu scor de risc Wells moderat sau înalt trebuie să fie explorat prin ultrasonografie[4] şi necesită dozarea D-dimerilor.

cea proximală, dificultatea diferenţierii trombozelor vechi de cele recente.

Vizualizarea ultrasonografică a venelor iliace şi a celor pelvine este adesea dificilă

TABELUL 3. **Criteriile de ecografie duplex utilizate în diagnosticul TVP** (adaptat după 5)

Modul de examinare	Constatarea	Semnificaţia
Ecografie 2D	Imposibilitatea colabării pereţilor venei la compresia cu transductorul Tromb vizibil Venă dilatată	Tromb intraluminal Tromb, probabil vechi Tromb acut
Doppler pulsat	Lipsa fluxului spontan Lipsa fluxului la compresia distală a membrului Lipsa variaţiilor respiratorii	Tromb ocluziv Obstrucţie distal de transductor Obstrucţie proxima! de transductor
Doppler color	Defect intraluminal	Tromb non-ocluziv
Metode combinate	Creşterea vitezelor fluxului şi a dimensiunilor venelor din vecinătate	Dezvoltarea venelor colaterale

DIAGNOSTIC

În cadrul algoritmului de diagnostic, determinarea *d-dimerilor* are rol important, absenţa lor practic excluzând diagnosticul, cu atât mai cert cu cât factorii clinici de risc pentru tromboza venoasă sunt mai reduşi. În cazul în care aceştia sunt crescuţi şi contextul clinic este sugestiv, pacientul necesită evaluare ultrasonografică. Valoarea predictivă pozitivă a d-dimerilor este însă redusă, creşteri ale valorilor acestora fiind întâlnite la bolnavi spitalizaţi şi în alte situaţii: neoplazii, stări infecţioase, sindrom inflamator, necroze, disecţia de aortă, chirurgie recentă, traumatisme.

Ultrasonografia este metoda imagistică de primă linie în diagnosticul TVP, fiind neinvazivă, relativ uşor accesibilă, dar acurateţea diagnostică depinde în mare măsură de experienţa examinatorului, de calitatea aparaturii şi de localizarea trombozei. Criteriile utilizate pentru a susţine prezenţa trombozei venoase sunt menţionate în Tabelul 3. Ca dezavantaje ale metodei menţionăm: timpul de examinare uneori prelungit, acurateţea mai redusă pentru diagnosticul TVP cu localizare distală faţă de (interpoziţie de gaz intestinal, obezitate, particularităţi anatomice), în această situaţie fiind utile examene imagistice neinvazive, precum *venografia prin rezonanţă magnetică sau tomografia computerizată.*

Considerată în trecut drept „standard de aur", *angiografia venoasă* poate fi utilizată ca metodă de diagnostic, dar este o metodă invazivă, costisitoare, contraindicată în caz de insuficienţă renală sau alergie la substanţa de contrast iodată şi asociată cu riscuri importante (cel mai mare fiind apariţia sau progresia TVP din cauza substanţei de contrast). Limitările menţionate fac ca metoda să fie rareori utilizată în practica clinică şi numai pentru cazuri selecţionate.

Diagnosticul diferenţial trebuie să includă o serie de afecţiuni care pot mima semnele clinice ale TVP (Tabelul 4).

PROFILAXIA TVP

Profilaxia TVP trebuie avută în vedere în faţa oricărei situaţii susceptibile de a conduce la apariţia trombozei venoase. Identificarea factorilor de risc asociaţi cu probabilitatea crescută de apariţie a TVP (Tabelul 5), ce se poate complica cu o embolie pulmonară, reprezintă

TABELUL 4. **Afecţiuni ce se pretează la diagnostic diferenţial cu TVP sau tromboflebita superficială**

Ischemia acută periferică
Artrită
Celulită, limfangită, erizipel
Compresie extrinsecă (tumori, hematoame, abcese)
Hematom
Limfedem
Tendonită ahileană
Edeme asimetrice de altă cauză (insuficienţa cardiacă, sindrom nefrotic, insuficienţă renală)
Traumatism muscular sau al ţesuturilor moi
Sindrom post-trombotic
Chist Baker
Vene varicoase

nivelul membrelor inferioare prin evitarea imobilizării prelungite, prevenirea deshidratării, educaţia privind consumul de medicamente ce favorizează apariţia stărilor procoagulante (anticoncepţionale orale etc.). Compresia pneumatică intermitentă (CPI) poate fi utilizată în condiţii de spitalizare, la pacienŞi post-intervenţii chirurgicale ca alternativă sau în asociere cu tratamentul farmacologic.

Profilaxia TVP la pacienţii fără intervenţie chirurgicală se recomandă în funcţie de riscul trombotic şi cel hemoragic. Pentru evaluarea riscului trombotic recomandăm utilizarea scorului de risc Padova (Tabelul 6)6. Un scor ::4 puncte defineşte un pacient cu risc crescut

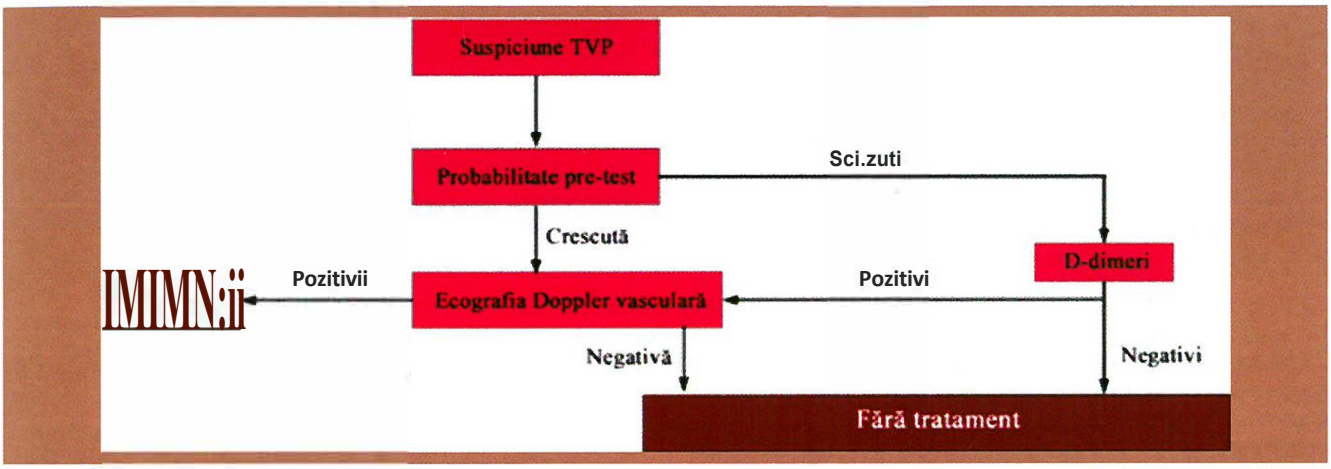


figura 2. - Algoritm de diagnostic în TVP (după 2).

unul din elementele importante de avut în vedere atât la pacienţi cu afecţiuni medicale cronice, cât şi la cei ce necesită intervenţii chirurgicale (o intervenţie chirurgicală majoră este asociată cu un risc crescut de apariţie a TVP).

Trebuie notat că TVP împreună cu embolia pulmonară (EP) sunt considerate manifestări ale aceleiaşi entităţi clinice - trombembolismul venos (TEV) - şi, de aceea, profilaxia, tratamentul iniţial în faza acută şi cel pe termen lung sunt abordate similar pentru pacienţii cu TVP sau EP.

Măsurile nefarmacologice de profilaxie a TVP includ metode de combatere a stazei la

de TEV. Riscul hemoragic se evaluează individual pentru fiecare pacient şi este legat de situaţii şi comorbidităţi cu potenţial hemoragic pe care acesta le asociază (ulcer gastric activ, antecedente hemoragice, trombocitopenie, afectare hepatică sau renală severe, vârstă >85 ani etc.).

Recomandările Consensului ACCP ediţia 9 pentru profilaxia TEV la pacienţii cu afecţiuni medicale sunt prezentate în Tabelul 7. Durata profilaxiei în cazul acestei categorii de pacienţi este de 6-21 zile sau până la mobilizarea completă ori externarea din spital dacă acestea survin mai devreme.

TABELUL 5. Factori de risc ce predispun la apariţia TEV (după 5)

Factori cate ttn de pacient·	
• Vârsta >40 ani • Imobilizare prelungită • Obezitate • Istoric de TVP sau EP	• Sarcina • Perioada postnatală • Tratament cu estrogen în doze mari • Varice hidrostatice
Factori de risc medlcal/chlrurpcal	
• Intervenţii chirurgicale majore (în special în sfera abdominală, pelvis, membre inferioare) • Neoplazie (în special cu localizare pelvină, abdominală, metastaze) • Infarct miocardic • Accident vascular cerebral • Fracturi ale pelvisului, şoldului sau piciorului • Policitemia • Hemoglobinuria paroxistică nocturnă	• Insuficienţă respiratorie acută • Insuficienţă cardiacă congestivă • Boală inflamatorie cronică a intestinului • Sindrom nefrotic • Prezenţa de sonde de stimulare cardiacă • Paraproteinemie • Boala Beh9et
Status de blpercoagulare	
• Prezenţa de anticoagulant lupic şi anticorpi antifosfolipidici • Homocisteinemia • Disfibrinogenemia • Boli mieloproliferative • Deficit de antitrombină • Prezenţa Factor V Leiden • Coagularea intravasculară diseminată	• Boli ce implică tulburări ale plasminogenului şi ale activării plasminogenului • Trombocitemia indusă de heparină • Deficit de proteină C • Deficit de proteină S • Sindroame cu hipervâscozitate • Mutaţia protrombinei 20210A

TVP = tromboză venoasă profundă, *EP* = embolie pulmonară, *TEV* = trombembolism venos.

TABELUL 6. **Factori de risc pentru TVP la pacienţi cu afecţiuni medicale spitalizaţi - scor Padova** (reprodus după6)

Factor de risc	Puncte
Cancer activ[a]	3
TEV în antecedente (cu excepţia TFS)	3
Mobilitate redusă[b]	3
Boală trombofilică cunoscută[c]	3
Traumatism şi/sau chirurgie recente (S1 lună)	2
Vârstă :::70 ani	I
Insuficienţă cardiacă şi/sau respiratorie	1
infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral ischemic	1
Infecţie acută şi/sau boală reumatologică	1
Obezitate (IMC :::30)	1
Tratament hormonal concomitent	1

TFS = tromboflebită superficială; *IMC* = indice masă corporală.

a Pacienţi cu metastaze locale sau la distanţă şi/sau la care au fost efectuate chimioterapie sau radioterapie în ultimele 6 luni

[b] Repaus la pat preconizat (din cauza limitărilor pacientului sau la recomandarea medicului) de cel puţin 3 zile.

[c] Prezenţa defectelor de antitrombină, proteină C sau S, factor V Leiden, a mutaţiei 02021 OA a protrombinei, a sindromului antifosfolipidic.

TABELUL 7. **Recomandări de profilaxie a TVP la pacienţii cu afecţiuni medicale** (adaptat după[7])

Recomandarea	Grad de recomandare*
Pentru pacienţi spitalizaţi cu afecţiuni medicale acute cu risc crescut de tromboză, se recomandă tromboprofilaxie cu HGMM, HNF în doză mică (în două sau trei prize zilnice) sau fondaparinux.	1B
Pentru pacienţi spitalizaţi cu afecţiuni medicale acute cu risc scăzut de tromboză, recomandarea este împotriva utilizării profilaxiei farmacologice prin compresie mecanică.	1B

Pentru pacienţi spitalizaţi cu afecţiuni medicale acute care sângerează sau cu risc crescut de sângerare, recomandarea este împotriva profilaxiei cu anticoagulante.	1B
Pentru pacienţi spitalizaţi cu afecţiuni medicale acute cu risc crescut de tromboză care au sângerare sau cu risc crescut de sângerare majoră, se sugerează utilizarea profilaxiei mecanice prin compresie mecanică cu ciorapi compresivi sau dispozitive pneumatice (grad de recomandare 2C). Când riscul de sângerare scade, iar riscul de TVP persistă, se sugerează ca profilaxia farmacologică să înlocuiască profilaxia mecanică.	2B
Pentru pacienţi spitalizaţi cu afecţiuni medicale acute care primesc tromboprofilaxie, se sugerează a nu se prelungi durata tromboprofilaxiei dincolo de perioada de imobilizare a pacientului sau de perioada de internare în spital.	2B

HGMM = heparină cu greutate moleculară mică, *HNF* = heparină nefracţionată, *TVP* = tromboză venoasă profundă
* Grade de recomandare: gradul I - recomandare puternică (beneficiile depăşesc riscurile şi costurile); gradul 2 - recomandare slabă (este îndoielnic că beneficiile depăşesc riscurile şi costurile); dovezile în sprijinul recomandării sunt de calitate înaltă (A), moderată (B) sau scăzută (C).

Pacienţii cu afecţiuni oncologice reprezintă o categorie aparte, dat fiind riscul TVP asociat neoplaziilor, de aceea recomandările variază în funcţie de asocierea de alţi factori de risc pentru TVP (Tabelul 8).

TABELUL 8. **Recomandări de profilaxie a TEV la pacienţii cu afecţiuni oncologice nespitalizaţi** (adaptat după 7)

Recomandarea	Grad de recomandare*
La pacienţii cu afecţiuni oncologice nespitalizaţi care nu au factori de risc suplimentari pentru TVP**, se sugerează a nu se face profilaxia de rutină cu HGMM sau HNF în doză mică.	2B
La pacienţii cu afecţiuni oncologice nespitalizaţi care nu au factori de risc suplimentari pentru TVP**, se sugerează a nu se utiliza profilactic AVK.	1B
La pacienţii cu afecţiuni oncologice nespitalizaţi care au factori de risc suplimentari pentru TVP** şi care au risc scăzut de sângerare, se sugerează profilaxia cu HGMM sau HNF în doză mică.	2B
La pacienţii cu afecţiuni oncologice nespitalizaţi ce au catetere venoase centrale permanente, se sugerează a nu se utiliza profilaxia de rutină cu HGMM sau HNF în doză mică.	2B
La pacienţii cu afecţiuni oncologice nespitalizaţi ce au catetere venoase centrale permanente, se sugerează a nu se utiliza profilactic AVK.	2C

HGMM = heparină cu greutate moleculară mică, *HNF* = heparină nefracţionată, *TVP* = tromboză venoasă profundă, *AVK* = antivitamine K.
* Grade de recomandare: gradul 1 - recomandare puternică (beneficiile depăşesc riscurile şi costurile); gradul 2 - recomandare slabă (este îndoielnic că beneficiile depăşesc riscurile şi costurile); dovezile în sprijinul recomandării sunt de calitate înaltă (A), moderată (B) sau scăzută (C).
** Factori de risc suplimentari pentru TVP: antecedente TVP, imobilizare, terapie hormonală, inhibitori ai angiogenezei, talidomida şi lenalidomida.

O altă categorie specială sunt persoanele sănătoase cu imobilizare prelungită. Nu se recomandă efectuarea profilaxiei TVP la persoanele imobilizate cronic ce locuiesc la domiciliu. Persoanele ce efectuează zboruri de lungă durată (>6 ore) au o incidenţă scăzută a TVP, aceasta fiind mai frecventă la persoanele cu antecedente de TVP, cu trombofilii, în timpul sarcinii, ce au obezitate severă, cu neoplazii active, în tratament cu estrogeni sau cu traumatisme sau intervenţii chirurgicale majore recente. Pentru aceste categorii, se recomandă evitarea imobilizării prelungite, efectuare de mişcări pentru musculatura gambei, alegerea unui scaun la culoar, evitarea deshidratării sau folosirea ciorapilor de compresie. Utilizarea

aspirinei sau a anticoagulantelor pentru prevenţia TVP pe perioada călătoriei nu este recomandată. De menţionat că niciuna din aceste măsuri profilactice nu a fost evaluată în studii clinice.

orale noi (ACON) comparativ cu placebo. Utilizarea aspirinei în doză mică (160 mg) este recomandată doar când HGMM şi HNF sunt contraindicate sau nu sunt disponibile8. Şi la această categorie de pacienţi, decizia de trata-

TABELUL 9. **Scorul Caprini de evaluare a riscului trombotic** (reprodus după 8)

1 punct	2 puncte	3 puncte	5 puncte
Vârsta 41-60 ani	Vârsta 60-74 ani	Vârsta 75 ani	AVC (<I lună)
Chirurgie minoră	Chirurgie artroscopică	Istoric de TVP	Artroplastie electivă
IMC >25 kg/m^2	Chirurgie deschisă majoră (>45 min)	Istoric familial de TVP	Fractură de şold, pelvis, membru inferior
Edeme importante	Chirurgie laparoscopică (>45 min)	Factor V Leiden	Leziune spinală acută (<I lună)
Varice hidrostatice	Neoplazie	Mutaţia 20210A a genei protrombinei	
Sarcină sau post-partum	Imobilizare la pat (> 72 ore)	Anticoagulant lupic	
Istoric de avort spontan inexplicat sau recurent	Imobilizare în aparat gipsat	Anticorpi anticardiolipină	
Utilizarea de contraceptive orale sau de terapie hormonală	Acces venos central	Homocisteină crescută	
Sepsis (<1 lună)		HIT	
Boală pulmonară severă, inclusiv pneumonie (<I lună)		Alte trombofilii congenitale sau dobândite	
Funcţie pulmonară anormală			
Infarct miocardic acut			
Insuficienţă cardiacă congestivă (<I lună)			
Istoric de boală inflamatorie colonică			
Afecţiune medicală cu imobilizare la pat			

Riscul de TEV este considerat a fi foarte redus (0-1 puncte), redus (2 puncte), moderat (3-4 puncte) sau mare (5 puncte).
IMC = indice de masă corporală, *HIT* = trombocitopenie indusă de heparină (heparin-induced thrombocytopenia), *AVC* = accident vascular cerebral, *TVP* = tromboză venoasă profundă.

Profilaxia TVP la pacienţii cu intervenţii chirurgicale (altele decât ortopedice) a fost evaluată în multe trialuri care afirmă beneficiul net al utilizării heparinei nefracţionate (HNF), a heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparinux şi a anticoagulantelor

ment se bazează atât pe calcularea riscului de apariţie a TVP (scorul Caprini, Tabelul 9), cât şi a riscului hemoragic (Tabelul 10).

Recomandările de profilaxie a TVP la pacienţii cu intervenţii de chirurgie generală, gastrointestinală, urologică, ginecologică, bariatrică,

TABELUL 10. **Factori de risc pentru complicaţii hemoragice majore** (reprodus după8)

Generali	
Sângerare activă	Hipertensiune arterială sistemică necontrolată
Antecedente de sângerare maJoră	Puncţie lombară, epidurală sau anestezie spinală cu 4 ore înainte sau în următoarele 12 ore
Afecţiuni hemoragice cunoscute, netratate	Utilizarea concomitentă a anticoagulantelor, a tratamentului antiplachetar sau a tromboliticelor
Insuficienţă renală sau hepatică severă	
Trombocitopenie	
Accident vascular cerebral acut	
Specifici	
Chirurgie abdominală	Tumori maligne hepatice primare
Sex masculin	Hemoglobină şi trombocite scăzute preoperator

Hemoglobina preoperatorie <13g/dl Neoplazie Chirurgie complexă (două sau mai multe proceduri, disecţie dificilă sau mai mult de o anastomoză) Pancreato-duodenectomie Sepsis Extravazare pancreatică Sângerarea ansei santinelă Rezecţie hepatică Numărul de segmente rezecate Rezecţia concomitentă de organe extrahepatice	Chirurgie cardiacă Utilizarea aspirinei Utilizarea de clopidogrel cu 3 zile înainte de intervenţie IMC >25 kg/m^2, chirurgie non-electivă, utilizarea de cinci sau mai multe grefe, vârsta înaintată Vârsta înaintată, insuficienţă renală, alte intervenţii decât by-pass coronarian, circulaţie extracorporeală lungă Chirurgie toracică Pneumectomie Rezecţie extinsă
Procedurile în care complicaţiile hemoragice pot avea consecinţe grave	
Craniotomie Chirurgia coloanei vertebrale care implică lambou liber	Traumatisme spinale Proceduri reconstructive

JMC = indice de masă corporală

TABELUL 11. **Recomandări pentru profilaxia TEV la pacienţi cu intervenţii chirurgicale în funcţie de grupul de risc** (reprodus după Consensul ACCP, ediţia 9)

Risc hemoragic şi de consecinţe ale complicaţiilor hemoragice majore		
[illegible] de TVP [illegible]	**Risc mediu ([illegible])**	**Risc ridicat ([illegible]2%) sau consecinţe**
Foarte scăzut (<0,5%) Scăzut (::::1,5%)	Nu necesită profilaxie specifică Profilaxie mecanică, de preferinţă prin CPI	
Moderat (::::3,0%)	HNF în doză mică, HGMM sau profilaxie mecanică, de preferinţă cu CPI	Profilaxie mecanică, de preferinţă cu CPI
Inalt (::::6,0%)	HNF în doză mică sau HGMM plus profilaxie mecanică cu ciorap elastic sau CPI	Profilaxie mecanică, de preferinţă cu CPI, până la scăderea riscului hemoragic, când poate fi adăugată profilaxia farmacologică
Chirurgie pentru cancer cu risc înalt TVP	HNF în doză mică sau HGMM plus profilaxie mecanică cu ciorap elastic sau CPI şi profilaxie cu HGMM de lungă durată după externare	Profilaxie mecanică, de preferinţă cu CPI, până la scăderea riscului hemoragic, când poate fi adăugată profilaxia farmacologică
Risc înalt de TVP, HNF în doză mică sau HGMM contraindicate sau nu sunt disponibile	Fondaparinux sau aspirină în doză mică (160 mg) şi/sau profilaxie mecanică, de preferinţă cu CPI	Profilaxie mecanică, de preferinţă cu CPI, până la scăderea riscului hemoragic, când poate fi adăugată profilaxia farmacologică

Stratificarea riscului TVP se face conform TABELULUI 9. Stratificarea riscului hemoragic conform Tabelului 10.

CPJ = compresie pneumatică intermitentă, *HGMM* = heparină cu greutate moleculară mică, *HNF* = heparină nefracţionată, *TVP* = tromboză venoasă profundă

vasculară şi chirurgie plastică şi reconstructivă sunt redate în Tabelul 11.

În cazul intervenţiilor de chirurgie cardiacă care evoluează fără complicaţii, Consensul ACCP recomandă utilizarea doar a profilaxiei mecanice (preferabil CPI), iar atunci când sunt prezente complicaţii non-hemoragice şi internarea este prelungită, se recomandă profilaxia cu HNF în doză mică sau cu HGMM asociată CPI.

Profilaxia TVP la pacienţii cu intervenţii ortopedice se face diferit pentru intervenţiile

majore (chirurgia totală a şoldului sau a genunchiului, fractura de şold) faţă de cele non-majore (fracturi izolate ale membrelor, imobilizare în aparat gipsat, artroplastia de genunchi etc.). Pentru ultima categorie, profilaxia farmacologică nu este recomandată dacă pacientul nu are antecedente de TVP9.

La pacienţii cu intervenţii majore ortopedice, se recomandă utilizarea pentru minim 10-14 zile a uneia din următoarele profilaxii antitrombotice: HGMM, fondaparinux, ACON, HNF în doză mică sau antagonişti ai vitaminei K. Este de preferat ca administrarea de HGMM să se facă la mai mult de 12 ore anterior intervenţiei şi la peste 12 ore postoperator pentru a reduce riscul de hemoragie. Se preferă pentru profilaxia TVP utilizarea de HGMM, avantajele fiind legate de modalitatea de administrare, dar cu dezavantajul riscului hemoragic ceva mai mare. Datele actuale susţin recomandarea de continuare a profilaxiei farmacologice până la 35 de zile după intervenţie.

Utilizarea anticoagulantelor orale noi (ACON) şi-a dovedit eficienţa şi siguranţa terapeutică în administrare atât pentru profilaxia, cât şi pentru tratamentul TVP constituite, având în prezent tendinţa de a înlocui tratamentul cu HGMM sau HNF în profilaxia TEV, fiind mai uşor de administrat şi având eficienţă comparabilă. Principalele ACON şi dozele utilizate în profilaxia şi tratamentul TVP sunt prezentate în Tabelul 12.

TABELUL 12. **Anticoagulante orale noi utilizate în tratamentul pacienţilor cu TVP** (după[2])

Preparat	Profilaxia TVP	Tratament TVP constituită
Dabigatran	220 mg/zi (doză unică) 150 mg/zi (doză unică)*	150 mg x 2/zi 110 mg x 2/zi•
Rivaroxaban	10 mg/zi	15 mg x 2/zi primele 3 săptămâni 20 mg/zi ulterior
Apixaban	2,5 mg x 2/zi	IO mg x 2/zi timp de l săptămână 5 mg x 2/zi timp de 3-6 luni§

* Reducerea dozei de dabigatran este indicată pentru pacienţi peste 75 de ani, la cei cu insuficienţă renală moderată (clearance creatinină 30-50 ml/min), administrare concomitentă de inhibitori ai glicoproteinei P sau risc crescut de sângerare. Doza de 220 mg zilnic nu a fost investigată prin studii clinice pentru TVP, ci se bazează pe analize de farmacocinetică şi farmacodinamică.

§ continuarea tratamentului cu apixaban se face în doza profilactică în funcţie de durata necesară de profilaxie apreciată după evenimentul acut.

TRATAMENT

Tratamentul non-farmacologic are drept scop ameliorarea drenajului venos prin menţinerea în poziţie declivă a membrului afectat sau prin utilizarea ciorapilor compresivi. În acest sens, Consensul ACCP ediţia 9 recomandă reluarea precoce a mersului pe jos (în ziua a doua de la iniţierea tratamentului anticoagulant), asociat cu terapie de compresie mecanică, adaptat în funcţie de severitatea simptomatologiei. În plus, utilizarea ciorapilor compresivi a demonstrat reducerea apariţiei SPT cu 50%, fără a modifica riscul de TVP recurentă, beneficii mai mari fiind observate la pacienţii cu TVP cu localizare proximală[10].

Tratamentul farmacologic al TVP are ca scopuri principale: oprirea procesului de tromboză venoasă la nivelul venei afectate, prevenirea EP şi reducerea riscului de deces legat de aceasta, reducerea riscului de apariţie a SPT.

Tratamentul anticoagulant se începe cât mai repede după confirmarea diagnosticului cu heparină nefracţionată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), urmate de tratament cu anticoagulante orale pe termen lung sau direct cu ACON (Tabelul 12).

Tratamentul cu HNF se începe prin administrarea de bolus i.v. 80 UI/kg, apoi 15-18 UI/kg/h i.v. continuu cu menţinerea unui aPTT de 2-3 ori mai mare decât valoarea de referinţă a laboratorului (de obicei, 50"-80"). Administrarea HNF trebuie suprapusă cu ad-

ministrarea de antivitamine K până când valoarea INR atinge intervalul terapeutic (2-3) timp de 2 zile consecutiv, ulterior se continuă administrarea de anticoagulant oral. În afara efectului anticoagulant direct, heparina are şi alte efecte favorabile: eliberarea inhibitorului căii factorului tisular, legarea de proteine plasmatice şi trombocitare, legarea de celule endoteliale şi leucocite, efect antiagregant plachetar, creşterea permeabilităţii vasculare[5].

Principalele efecte adverse legate de tratamentul cu HNF sunt: riscul hemoragic, trombocitopenia indusă de heparină (HIT) şi osteoporoza. În cazul evenimentelor hemoragice, tratamentul trebuie oprit (temporar sau permanent) în funcţie de valoarea aPTT, de localizarea şi severitatea sângerării, de riscul de recurenţă a TEV. Antagonizarea rapidă a efectului anticoagulant se face cu sulfat de protamină.

Tratamentul cu HGMM poate fi utilizat ca tratament anticoagulant iniţial atât la pacienţii cu TVP, cât şi la cei cu EP[10]. Meta-analizele care au cumulat datele studiilor ce au evaluat HGMM comparativ cu HNF la pacienţii cu TVP şi EP cu risc scăzut au demonstrat că HGMM administrate subcutanat în doză fixă sunt la fel de sigure şi eficiente ca HNF administrată intravenos.

De asemenea, fondaparinux a demonstrat în studiile clinice a fi non-inferior faţă de HGMM la pacienţii cu TVP. Are dezavantajul timpului de înjumătăţire mai lung decât al HGMM, efectul anticoagulant nu poate fi blocat, este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă renală şi necesită utilizare cu prudenţă la pacienţii cu greutate <5 kg sau peste 75 ani.

Heparinele cu greutate moleculară mică folosite în tratamentul TVP şi regimul lor de administrare sunt prezentate în Tabelul 13.

Utilizarea HGMM pe termen lung pentru tratamentul TVP (până la 3-6 luni) poate fi recomandată la pacienţii cu afecţiuni neoplazice, acestea fiind mai eficiente decât antivitaminele K pentru prevenirea recurenţelor[10], cu menţiunea unui cost mult mai mare al tratamentului.

TABELUL 13. **Tratamentul anticoagulant iniţial pentru TVP**

Preparatul	Doza	Regim de administrare
HNF	bolus 80 UI/kg, apoi 18 UI/h/Kg	administrare i.v. continuă
HGMM		
Dalteparin	100 aXaU/kg corp	De 2 ori pe zi s.c.
Enoxaparin	1,0 mg/kg corp	De 2 ori pe zi s.c.
Enoxaparin	1,5 mg/kg corp	O dată pe zi s.c.
Nadroparin	85 aXaU/kg corp	De 2 ori pe zi s.c.
Tinzaparin	175 aXaU/kg corp	O dată pe zi s.c.
Fondaparinux	5,0 mg (pacient <50 kg) 7,5 mg 10 mg (pacient >100 kg)	O dată pe zi s.c.

HNF = heparină nefracţionată, *HGMM* = heparină cu greutate moleculară mică, *UI* = unităţi internaţionale, *i.v.* = intravenos, *s.c.* = subcutanat.

Tratamentul trombolitic poate fi recomandat când diagnosticul a fost stabilit rapid după debutul simptomelor (ore) şi are drept obiective: dizolvarea trombilor proaspeţi, restabilirea fluxului sangvin la nivelul venei implicate şi limitarea afectării mecanice a valvulelor venoase, cu scăderea riscului de apariţie şi a severităţii sindromului post-trombotic. Administrarea de trombolitice (sistemic sau, mai bine, local pe cateter inserat la nivelul venei afectate) poate fi utilă la pacienţi cu tromboză masivă cu localizare ilio-femurală sau la pacienţi tineri cu tromboze acute extensive. Terapia trombolitică este ineficientă la pacienţi cu trombi organizaţi, cu fibroză, aderenţi de peretele venos şi, mai ales, nu împiedică embolia pulmonară. Tratamentul trebuie întotdeauna continuat cu administrarea de anticoagulante parenterale. Administrarea trombolizei trebuie să ţină seama de contraindicaţiile cunoscute ale tratamentului trombolitic şi de raportul risc-beneficiu evaluat individual la fiecare pacient.

Tratamentul anticoagulant oral trebuie continuat pe termen lung, durata acestuia fiind

stabilită în funcţie de elemente clinice, imagistice şi, mai ales, de contextul comorbidităţilor prezente.

Administrarea **antivitaminelor K** trebuie să fie iniţiată suprapus cu tratamentul anticoagulant parenteral, cu administrarea dozei de încărcare (acenocumarol 4 mg/zi, warfarină 5-10 mg/zi) în primele 2 zile, ulterior doza zilnică va fi ajustată în funcţie de valoarea INR, care trebuie menţinut într-un interval terapeutic între 2 şi 3. Menţinerea unor valori mai reduse ale INR va fi mai puţin eficientă în prevenirea recurenţelor TVP, fără a reduce însă complicaţiile hemoragice. De asemenea, anticoagularea excesivă nu oferă o protecţie suplimentară, în schimb se asociază cu un risc crescut de hemoragie semnificativă clinic. Durata tratamentului cu antivitamine K este de cel puţin 3 luni la pacienţii cu un prim episod de TVP proximală apărut ca urmare a prezenţei unui factor de risc reversibil. Atunci când primul episod de TEV este considerat idiopatic (nu s-a decelat un factor de risc reversibil), tratamentul cu antivitamine K trebuie continuat cel puţin 3 luni, dar poate fi prelungit nedeterminat în funcţie de riscul estimat de recurenţă a TVP şi de riscul de sângerare. Dacă se decide terapia de lungă durată, raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului trebuie reevaluat periodic[10]. O serie de factori sunt citaţi în literatură ca fiind asociaţi cu riscul de recurenţă: deficite ale inhibitorilor coagulării şi alte coagulopatii, persistenţa trombozei reziduale evaluate prin ultrasonografie, creşterea valorilor D-dimerilor după întreruperea tratamentului anticoagulant, sexul masculin. Tratamentul cu anticoagulante orale trebuie administrat pe termen nelimitat la pacienţii cu un al doilea episod de TVP din cauza riscului mare de recurenţă, riscul hemoragic asociat fiind acceptabil în această situaţie.

Anticoagulantele orale noi (ACON) au demonstrat eficienţă şi siguranţă în administrarea pe termen lung comparabile cu cele ale antivitaminelor K. Cele mai cunoscute şi utilizate sunt inhibitorii specifici ai factorului X activat (rivaroxaban, apixaban), ce pot fi utilizate imediat după diagnostic, fără a fi necesară administrarea de heparină, sau inhibitorii de trombină (dabigatran). Dozele şi regimul de tratament ale ACON sunt redate în Tabelul 12.

Rivaroxaban are un timp de înjumătăţire de 7-11 ore, metabolizarea se face în ficat prin intermediul căilor CYP3A4 dependente, dar şi independent; de aceea, administrarea concomitentă a inhibitorilor potenţi de CYP3A4 trebuie evitată. Asocierea de antiagregante plachetare sau de antiinflamatoare nesteroidiene trebuie atent evaluată prin prisma riscului de sângerare. Trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală cu clearance creatinină <30 ml/min şi este contraindicat când clearance-ul creatininei este <15 ml/min. În cazul în care apare o complicaţie hemoragică la un pacient la care se administrează rivaroxaban, trebuie amânată administrarea dozei următoare de rivaroxaban sau, dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Compresia mecanică a locului de sângerare trebuie efectuată dacă este posibil. În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată, trebuie luată în considerare administrarea unui antidot procoagulant specific: concentrat de complex protrombinic (CCP), concentrat de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul VIia recombinant (r-FVIIa), deşi experienţa clinică este limitată. Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenţie chirurgicală, trebuie oprită administrarea rivaroxaban 15 mg sau 20 mg cu cel puţin 24 ore înainte de intervenţie.

Apixaban are un timp de înjumătăţire de 8-12 ore, iar metabolizarea se face pe cale hepatică. Administrarea concomitentă de inhibitori potenţi ai CYP3A4 şi ai glicoproteinei P (risc hemoragic crescut), precum şi a inductorilor CYP3A4 şi ai glicoproteinei P (efect anticoagulant scăzut) este contraindicată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară-moderată, însă trebuie utilizat cu prudenţă dacă clearance-ul creatininei este <30 ml/min şi este contraindicat la valori ale acestuia sub 15 ml/min. Nu se

recomandă reducerea dozei la vârstnici 2:80 de ani sau la greutate :S60 kg, aşa cum este obişnuit pentru regimul de anticoagulare la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară. Administrarea apixaban trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de proceduri invazive cu risc scăzut de sângerare.

Dabigatran etexilat este un precursor ce este transformat rapid în dabigatran la nivel hepatic. Timpul de înjumătăţire este de 14-17 ore, iar eliminarea este predominant renală. Nu este metabolizat pe calea CYP3A4, dar inhibitori sau inductori ai glicoproteinei P (amiodarona, verapamil, claritromicină) pot modifica nivelul plasmatic al dabigatranului. La pacienţii cu TVP, administrarea dabigatranului trebuie începută după cel puţin 5 zile de tratament parenteral cu heparină sau HGMM. Este contraindicat la pacienţii cu clearance creatinină <30 ml/min şi trebuie utilizat cu precauţie la cei cu clearance creatinină de 30-49 ml/min, la pacienţi peste 75 de ani şi la cei cu risc crescut de sângerare. S-a observat o rată mai mare de sângerare gastro-intestinală, o rată mai mare de infarct miocardic în studiile clinice cu dabigatran, comparativ cu tratamentul cu warfarină sau enoxaparină. În cazul unor sângerări necontrolate, a hemoragiilor masive care pun viaţa pacientului în pericol sau atunci când este necesară antagonizarea rapidă a efectului anticoagulant (intervenţii chirurgicale de urgenţă), poate fi administrat agentul specific de neutralizare idarucizumab.

Modul de trecere de la o categorie de anticoagulant la alta în cursul tratamentului TVP este redat în Tabelul 14.

TABELUL 14. **Modul de trecere de la alte anticoagulante la ACON şi invers**

Trecere la ACON	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
HNF	Se administrează imediat după oprirea administrării continue	Se administrează imediat după oprirea administrării continue	Se administrează imediat după oprirea administrării continue
HGMM	Se administrează cu 0-2 h înainte de momentul următoarei doze de HGMM	Se administrează cu 0-2 h înainte de momentul următoarei doze de HGMM	Se administrează la momentul următoarei doze de HGMM
AVK	Se opreşte **AVK,** se administrează dabigatran când JNR <2	Se opreşte **AVK,** se administrează rivaroxaban când INR <2,5	Se opreşte **AVK,** se administrează apixaban când JNR <2
HGMM	Prima doză de HGMM se administrează la 12 ore de la ultima administrare de dabigatran	Prima doză de **HGMM** se administrează la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de rivaroxaban	Prima doză de **HGMM** se administrează la 12 ore de la ultima administrare de apixaban
AVK	Administrarea se face concomitent cu AVK timp de 3 zile (timp de 2 zile dacă ClCr <50 ml/min)	Administrarea se face concomitent cu **AVK,** minim 2 zile, până când INR 2.	Administrarea se face concomitent cu AVK, minim 2 zile, până când INR 2.

ACON = anticoagulante orale noi, *HGMM* = heparină cu greutate moleculară mică, *AVK* = antivitamine K, *INR* = International Normalized ratio, *C!Cr* = clearance creatinină.

SINDROMUL POST-TROMBOTIC

Sindromul post-trombotic (SPT) poate apărea la aproximativ 2 din 3 pacienţi după un episod de TVP, într-un interval de timp ce variază de la câteva luni până la ani de zile. Riscul de apariţie a SPT nu este determinat de amploarea şi severitatea obstrucţiei venoase trombotice, ci mai degrabă de răspunsul adap-

tativ al peretelui venos şi al circulaţiei colaterale ulterior episodului acut.

Tablou clinic. Simptomele caracteristice SPT sunt: durerea, edemul, modificări tegumentare (coloraţie ocră, ulceraţii) apărute la nivelul membrelor inferioare, primele două legate de menţinerea prelungită a ortostatismului.

Caracteristic, durerea de tip venos debutează la trecerea în ortostatism şi se ameliorează la mers, prin utilizarea de ciorapi compresivi sau la trecerea în clinostatism cu membrul inferior ridicat. Durerea poate fi absentă la aproximativ 20% dintre pacienţi, în timp ce alţii pot descrie durere de tip claudicaţie intermitentă ce apare mai ales la urcatul scărilor[5].

Edemul la nivelul membrelor inferioare progresează odată cu trecerea timpului, timpul de apariţie a acestuia pe parcursul zilei fiind un indiciu de severitate. De aceea, măsurarea dimensiunilor edemului pentru aprecierea evoluţiei ar trebui să fie efectuată în acelaşi moment al zilei. Clasificarea CEAP poate fi utilizată pentru evaluare clinică.

DIAGNOSTIC

Prezenţa elementelor clinice sugestive pentru diagnostic impune utilizarea elementelor de diagnostic imagistic pentru confirmare.

Ecografia Doppler duplex şi color permite cuantificarea refluxului venos, dar utilitatea clinică a parametrilor de severitate (tipul de închidere a valvulelor, velocitatea maximă a refluxului) este redusă din cauza lipsei de corelaţie cu severitatea simptomatologiei. Mai utile pentru evaluarea severităţii SPT s-au dovedit elemente nespecifice, precum numărul de segmente cu reflux venos şi prezenţa refluxului în axul venos principal.

Venografia poate pune în evidenţă modificări specifice de tip post-trombotic, prezenţa de ocluzii segmentare şi dezvoltarea vaselor colaterale. Metoda nu este utilă pentru evaluarea venei iliace şi a venei cave inferioare din cauza diluţiei substanţei de contrast; în acest caz, abordul femural este preferat, dar chiar şi aşa sensibilitatea de diagnostic este doar de 50%. În aceste situaţii, evaluarea prin ecografie intravasculară s-a dovedit superioară venografiei. Deşi vizualizarea prin venografie a circulaţiei venoase colaterale poate arăta impresionant, aceste colaterale pot avea o valoare funcţională redusă. De aceea, dezvoltarea colateralelor poate fi privită mai degrabă ca indicator al unui obstacol important în aval.

Ecografia intravasculară venoasă (în cazul afectării venelor iliace şi a VCI), măsurarea ambulatorie a presiunii venoase, măsurarea timpului de umplere venoasă, măsurarea obstrucţiei fluxului prin pletismografie au corelaţii relativ reduse cu severitatea clinică, iar impactul relativ redus asupra tratamentului a făcut ca acestea să fie utile doar în cazuri selecţionate sau când sunt utilizate anumite proceduri terapeutice[5].

TRATAMENT

Tratamentul non-farmacologic prin utilizarea mijloacelor de compresie mecanică rămâne abordarea terapeutică principală în SPT, deşi aceasta este mai puţin eficientă în SPT decât în insuficienţa venoasă cronică. Unii pacienţi nu reuşesc să utilizeze aceste metode din motive variate: factori fizici (legaţi de aplicarea sau de confortul în timpul purtării) sau de calitate a vieţii (necesitatea utilizării zilnice), aceasta fiind cauza majoră a eşecului tratamentului şi a recurenţei simptomelor. După un episod de TVP acută, utilizarea ciorapilor de compresie la două săptămâni după episodul de TVP pe o durată de 2 ani reduce apariţia PTS cu aproximativ 50%. Beneficii mai mari sunt notate la pacienţii cu TVP proximală şi la cei cu TVP recurentă de aceeaşi parte[10]. Pot fi recomandaţi pentru terapia de compresie ciorapi cu presiune care scade gradat de la gleznă spre proxima! sau bandaje compresive (preferate în faza iniţială deoarece regresia edemu-

lui va necesita ulterior schimbarea dimensiunilor ciorapului elastic).

Tratamentul farmacologic poate include administrarea de hidroxirutozide (rutoside, defibrotide, hidrosmina), medicamente flavonoide produse din glicozide de plante, ce au ca efecte: reducerea permeabilităţii capilare, reducerea inflamaţiei, îmbunătăţirea întoarcerii limfatice şi contribuie la vindecarea ulceraţiei la pacienţii cu insuficienţă venoasă cronică asociată. Studiate însă în asociere cu terapia de compresie, acestea nu au demonstrat o reducere a simptomelor SPT, dar pot contribui la reducerea edemului perimaleolar, astfel încât recomandarea actuală este aceea de realizare a unui trial clinic relevant[10].

Tratamentul intervenţional este indicat doar atunci când este prezentă obstrucţia la nivelul VCI, a venelor iliace sau femurale comune. Implantarea de stent la acest nivel se face ghidat de ecografie intravasculară şi s-a dovedit a fi eficientă pentru ameliorarea simptomelor, vindecarea ulcerelor de stază, cu menţinerea beneficiului pe termen lung (>5 ani), chiar şi atunci când refluxul venos a rămas prezent[11]. Tehnica este disponibilă doar în centre specializate şi a condus la scăderea semnificativă a numărului de intervenţii chirurgicale clasice[5, 11].

O serie de **tehnici chirurgicale** pot fi utilizate pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienţii cu SPT între care menţionăm valvuloplastia venoasă la nivel femural sau popliteal şi transferul de venă axilară.

PROGNOSTIC

Sindromul post-trombotic afectează pe termen lung pacientul cu TVP, afecţiunea fiind adesea subestimată şi neglijată de către comunitatea medicală. Odată apărut, SPT are un impact negativ asupra calităţii vieţii prin limitarea activităţii fizice la un nivel asemănător cu cel din bolile pulmonare cronice, suferinţele articulare cronice sau diabetul zaharat.

INSUFICIENŢA VENOASĂ CRONICĂ

Insuficienţa venoasă cronică (IVC) este definită ca disfuncţia cronică a circulaţiei venoase ce are ca rezultat apariţia simptomatologiei specifice care conduce la încadrarea pacientului în una din categoriile C3-C6 ale clasificării CEAP (Clinică-Etiologică-Anatomică-Patofiziologică) definită de consensul VEIN-TERM (TABELUL 15)[12]. Afecţiunea poate fi primară, congenitală sau secundară SPT.

TABELUL 15. **Clasificarea CEAP a bolii venoase cronice** (adaptat după [12])

Clasificarea Clinică
C0: nu există semne ale bolii venoase la inspecţie sau palpare
C1: telangiectazii sau vene reticulare
C2: vene varicoase
C3: edem
C4a: hiperpigmentare sau eczemă
C4b: lipodermatoscleroză sau atrofie albă
C5: ulcer venos vindecat
C6: ulcer venos activ
S: simptomatic (include jenă, durere, senzaţie de constricţie, iritaţie cutanată, senzaţie de greutate, crampe musculare, alte acuze ce pot fi atribuite disfuncţiei venoase)
A: asimptomatică
Clasificarea etiologică
Ec: congenitală
Ep: primară
Es: secundară (post-trombotic)
En: nicio cauză venoasă identificată
Clasificarea anatomică
As: vene superficiale
Ap: vene perforante
Ad: vene profunde
An: nicio localizare venoasă identificată
Clasificarea fiziopatologică
Pr: reflux
Po: obstrucţie
Pr,o: reflux şi obstrucţie
Pn: nicio modificare fiziopatologică venoasă identificată

Clasificarea „avansată" CEAP utilizează clasificarea CEAP de bază la care se adaugă identificarea segmentelor venoase afectate de boală (18 segmente)

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic (inspecţie, palpare) este determinant la pacientul cu IVC şi permite clasificarea conform Tabelului 15.

Ecografia Doppler este şi de această dată metoda de primă alegere pentru diagnosticul imagistic. Examenul ecografic în această situaţie se efectuează cu pacientul în ortostatism pentru a provoca refluxul venos şi a dilata venele membrelor inferioare, sensibilitatea şi specificitatea identificării refluxului venos fiind mult mai bună decât în clinostatism. Examinarea se face prin scanare continuă transversală, având drept scop „cartografierea" sistemului venos. Simultan sunt necesare efectuarea de manevre active (compresie distală, apoi proximală la nivelul coapsei sau a gambei)13. Manevra Valsalva este o metodă activă uşor de realizat şi este utilă pentru evaluarea joncţiunii safeno-femurale. Evidenţierea unei valvule competente la acest nivel face însă manevra inutilă pentru evaluarea segmentelor distale. Examinarea ultrasonografică trebuie efectuată atât la nivelul sistemului venos superficial Uoncţiunea safeno-femurală, vena safenă mare, vena safenă mică), venele perforante (plantă, gleznă, gambă, coapsă), cât şi a sistemului venos profund (obligatorie pentru excluderea obstacolelor ce ar putea afecta întoarcerea venoasă după excluderea venelor superficiale).

Investigaţii invazive sau studii imagistice complexe (venografie clasică sau prin CT/RM) sunt utile doar în cazul discrepanţelor între situaţia clinică şi rezultatele evaluării ecografice.

TRATAMENT

Metodele de tratament utilizate în tratamentul IVC pot fi împărţite în *conservatoare* şi *invazive.* Prima categorie include mijloace de compresie mecanică şi tratamentul farmacologic (vezi tratamentul în SPT). Cea de-a doua categorie include intervenţii chirurgicale (chirurgie deschisă sau endovenoasă) şi terapia de ablaţie (chimică sau termică).

Tratamentul conservator este prescris indiferent de etiologie, anatomie sau fiziopatologia IVC; în schimb, pentru tratamentul invaziv, cazurile sunt selectate luând în considerare toate aceste elemente.

Refluxul venos superficial poate fi tratat prin chirurgie deschisă şi/sau ablaţie endovasculară. Pentru tratarea insuficienţei venelor perforante, pot fi folosite toate tehnicile (scleroterapie, ablaţie termică, ligatură chirurgicală, chirurgie endoscopică subfascială)14.

TABELUL 16. **Tehnici invazive şi mini-invazive de tratament al IVC**

Ligatură şi stripping
Ligatură simplă şi diviziune
Scleroterapie (cu sau fără ligatură)
Flebotomie ambulatorie (cu sau fără ligatură)
Ablaţie prin radiofrecvenţă (RFA)
Terapia (ablaţia) cu laser endovenos (EVLT)

Excluderea chirurgicală a venei safene mari din circulaţie este o etapă esenţială în tratamentul varicelor membrelor inferioare. Un element important este ligatura corectă a joncţiunii safeno-femurale, care necesită identificarea atentă a tuturor afluenţilor; persistenţa acestora va determina ulterior dezvoltarea venelor varicoase recurente şi reapariţia refluxului. Numeroase studii arată că scoaterea („stripping-ul") venei safene mari are mai puţine recidive decât simpla ligatură a joncţiunii safeno-femurale.

Tehnicile de **ablaţie endovenoasă** s-au dovedit a fi sigure şi eficiente în excluderea părţii proximale a venei safene mari din circulaţie. Ca avantaje se notează recuperarea post-procedură mai rapidă şi rezultate cosmetice mai bune decât chirurgia clasică. Ablaţia se poate realiza prin radiofrecvenţă (RFA) sau cu laser (EVLT). Alegerea acestei proceduri este încă grevată de disponibilitatea redusă a echipamentelor şi a operatorului experimentat, precum şi de costurile mari.

Scleroterapia ghidată ecografic poate fi realizată prin injectarea locală de agent sclerozant (lichid sau spumă), cele din urmă cu rezultate mai bune. Agenţii sclerozanţi produc lezarea endoteliului venos, reacţia inflamatorie ce urmează conducând la trombozarea venei respective. Reacţia inflamatorie depinde de tipul de agent folosit, de concentraţia acestuia şi de durata contactului. De aceea, mai ales în venele mari (>3 mm), injectarea de agent lichid nu are eficienţa dorită din cauza diluării în sânge. Injectarea de spumă are avantajul unei umpleri mai bune a venei (chiar până la 12 mm diametru), facilitată prin compresie locală (manual, cu sonda ecografului sau cu bandaje). Rata de succes primar a scleroterapiei se apropie de 80%, repetarea procedurii în caz de eşec fiind posibilă şi conducând la succes în 95% din cazuri. După procedură, este obligatorie compresia venelor varicoase timp de 48 de ore şi apoi compresia membrului inferior cu ciorap elastic cu compresie progresivă cel puţin 15 zile. Reevaluarea clinică şi prin ecografie Doppler duplex este necesară la 7 şi 15 zile post-procedural.

PROGNOSTIC

O mare importanţă pentru ameliorarea prognosticului o au diagnosticul precoce şi corectarea cauzelor care pot contribui sau agrava insuficienţa venoasă (cauze locale, comorbidităţi care pot duce la creşterea presiunii venoase etc.). La majoritatea pacienţilor, leziunile trofice au evoluţie progresivă, de la simple leziuni cutanate la leziuni deschise şi ulcere trofice, lipodermatoscleroză, infecţii locale, cu atrofie sau distrucţie tisulară. Prezenţa de vene varicoase şi IVC asociază un risc crescut de hemoragie la nivelul varicelor membrelor inferioare.

Aproximativ 50% din pacienţii cu boală varicoasă prezintă episoade de tromboflebită superficială care pot asocia simultan TVP cu risc de progresie spre embolie pulmonară (1,3% din pacienţi, cu mortalitate generală de 1,6%). Imobilizarea la pat şi afecţiunile intercurente la pacienţii cu insuficienţă venoasă sunt, de asemenea, asociate cu un risc foarte mare pentru TVP.

TROMBOFLEBITA SUPERFICIALĂ

Tromboflebita superficială (TFS) apare ca un proces inflamator ce afectează venele superficiale ale extremităţilor (normale sau care prezintă dilataţii variceale), ale trunchiului sau ale peretelui toracic. Incidenţa TFS creşte odată cu înaintarea în vârstă, fiind mai frecventă la persoanele de sex feminin (55-70% din pacienţi). Este considerată a fi o afecţiune relativ benignă, însă nu trebuie uitat că asocierea cu TVP (cca. 25% din cazuri) şi chiar riscul de apariţie al emboliei pulmonare necesită la fiecare pacient excluderea:

- extensiei unei eventuale tromboze superficiale către sistemul venos profund (din vena safenă mare în vena femurală, din vena safenă mică în vena poplitee sau prin intermediul venelor perforante);
- asocierea concomitentă a EP 15.

TABLOU CLINIC

Simptomatologia caracteristică face ca afecţiunea să fie uşor de diagnosticat şi constă în prezenţa la nivelul traiectului venos a unui cordon indurat, dureros, însoţit de eritem, căldură locală şi edem la nivelul ţesuturilor din jur. Rareori, semnele locale de inflamaţie se însoţesc de semne generale (subfebră, febră) şi atunci se impune diagnosticul potenţialelor complicaţii (celulită, limfangită). De reţinut este faptul că examenul clinic nu reflectă întreaga extensie a procesului trombotic, explorarea ecografică evidenţiind o extensie proximală cu 5 până la 10 cm a trombozei comparativ cu observaţia clinică.

Apariţia TFS poate fi uneori legată de prezenţa cateterelor venoase la nivel central (vena jugulară externă) sau periferic, necesare pentru administrarea medicaţiei parenterale. Atunci când se asociază şi semne clinice de infecţie, putem vorbi de flebită infecţioasă, al cărei diagnostic şi tratament este diferit de cel al TFS „sterile", fiind necesară identificarea agentului patogen şi tratament corespunzător antimicrobian.

Uneori, TFS apare la nivelul pachetelor variceale din teritoriul venelor safene, alteori TFS afectează succesiv segmente diferite ale venelor la acelaşi membru (tromboflebita migratorie) sau la ambele membre (sindromul Trousseau, tromboflebita recurentă). Aceasta din urmă este frecvent asociată cu prezenţa adenocarcinomului cu localizare la nivel pancreatic sau pulmonar).

DIAGNOSTIC

Evaluarea imagistică prin ecografie Doppler este utilă pentru evaluarea prezenţei şi, mai ales, a extensiei trombozei asociate cu procesul inflamator, având sensibilitate şi specificitate mai bună decât în TVP din cauza traseului superficial al venelor examinate. Utilizarea ultrasonografiei este recomandată la toţi pacienţii cu TFS deasupra genunchiului sau cu TFS localizată sub genunchi care asociază semne clinice de TVP; explorarea trebuie să fie extinsă în aceste cazuri la sistemul venos profund al membrului afectat[16]. Este de asemenea recomandată reevaluarea acestor pacienţi la 48-72 de ore, sub tratament, pentru a exclude o eventuală progresie a trombozei sau migrarea acesteia spre sistemul venos profund.

TRATAMENT

Tratamentul TFS constă în măsuri generale şi tratament farmacologic; în cazuri speciale, tratamentul chirurgical poate fi, de asemenea, utilizat. Atunci când se asociază TVP, tratamentul se face conform recomandărilor prezentate anterior.

Măsurile generale au drept scop ameliorarea simptomatologiei prin: evitarea îmbrăcămintei inadecvate, utilizarea bandajelor sau ciorapilor cu compresie elastică (cei cu compresie progresivă - mai mare în distalitate şi mai redusă proximal - par să aibă rezultate mai bune), evitarea imobilizării prelungite (risc de progresie spre TVP). În cazuri severe (durere, eritem, edem important), aplicarea de comprese umede calde poate fi utilă, evitând însă producerea de arsuri sau apariţia leziunilor cutanate.

Tratamentul farmacologic pentru TFS are în literatură rezultate contradictorii din cauza lipsei de unitate în ceea ce priveşte obiectivele studiate, urmărirea longitudinală, evaluarea diferită a prezenţei TEV sau numărul mic de pacienţi evaluaţi. Opţiunile de tratament au drept scopuri ameliorarea simptomatologiei, prevenirea recurenţei şi prevenirea extensiei trombozei către sistemul venos profund.

Aspirina şi anti-inflamatoarele nesteroidiene (AINS) administrate oral sau topic pot ameliora inflamaţia şi durerea locală. Utilizarea locală de unguente cu hirudoid sau agenţi cu acţiune enzimatică poate fi utilă pentru ameliorarea durerii şi a inflamaţiei, deşi eficienţa lor este controversată.

Administrarea cutanată sub formă de gel sau unguent a heparinei are atât efect anticoagulant, cât şi acţiune modulatoare asupra microcirculaţiei, prevenind vasoconstricţia, dar şi vasodilataţia excesivă; în plus, facilitează difuzia mai rapidă şi mai bună a altor medicamente aplicate local5.

Utilizarea anticoagulantelor în TFS nu este clar statuată cu privire la dozele recomandate, durata tratamentului şi modul de administrare din cauza rezultatelor contradictorii ale studiilor clinice, din motivele enumerate anterior. De exemplu, fraxiparina în doză mare (anticoagulantă) administrată timp de o lună pentru tratamentul TFS cu tromboză a venei safene mari situată la peste 3 cm de joncţiunea safeno-

femurală, fără TVP asociată, nu s-a dovedit superioară faţă de doza mică (profilactică) [17]. Pe de altă parte, la aceeaşi categorie de pacienţi, studiul CALISTO18 a comparat administrarea subcutanată timp de 45 de zile a fondaparinux 2,5 mg faţă de placebo, demonstrând o reducere a riscului de evenimente (deces de orice cauză, EP simptomatică, TVP simpto-matică şi extensia trombozei la sistemul profund) cu 85%.

Un alt aspect neclarificat este cel al duratei optime a tratamentului SVT. Datele actuale sugerează că tratamentul cu HGMM timp de o săptămână este probabil prea scurt pentru a preveni TEV pe termen lung. O prelungire a tratamentului până la cel puţin o lună ar putea fi luată în considerare [17]. Ca urmare, ghidul de tratament anticoagulant al American College of Chest Physicians recomandă utilizarea la pacienţii cu TFS a membrului inferior ce asociază tromboză cu lungime de cel puţin 5 cm a unei doze profilactice de fondaparinux sau de HGMM timp de 45 de zile (recomandare slabă, cu dovezi de evidenţă moderate) [10]. Nu este indicată continuarea tratamentului pe termen lung cu preparate orale (antivitamine K sau inhibitori de trombină) după un episod de TFS în absenţa complicaţiilor de tip TVP sau EP.

Tratamentul antibiotic nu este indicat în cazul TFS „sterile". Dacă tromboflebita este asociată cu prezenţa infecţiei cu germene identificat, trebuie început tratamentul antibiotic sistemic adecvat. În cazul apariţiei tromboflebitei cu supuraţie, se recomandă excizia chirurgicală a tuturor venelor implicate.

Tratamentul chirurgical utilizat de mai bine de 20 de ani ca alternativă la tratamentul medical pare să fie asociat cu rate mai mari de complicaţii embolice decât tratamentul anticoagulant [10]. Sunt utilizate tehnici precum: ligatura joncţiunii safeno-femurale, extirparea venelor superficiale trombozate. Examinarea Doppler duplex este obligatorie înaintea chirurgiei şi are drept scop excluderea pacienţilor cu TVP precum şi selectarea cazurilor cu rezultate favorabile (absenţa trombozei în sistemul venos profund şi în ultimii 3 cm ai venei safene mari înaintea joncţiunii safeno-femurale).

Tromboflebita superficială are un **prognostic** foarte bun dacă este tratată prompt, o atenţie deosebită necesitând diagnosticarea TVP potenţial asociată, cu extensie la nivelul sistemului profund. Tratamentul adecvat conduce, de obicei, la o rezoluţie rapidă. În lipsa terapiei specifice, inflamaţia şi tromboza pot migra prin venele perforante în sistemul venos profund (cca. 15% din pacienţi) [15], fenomen ce poate conduce la deteriorarea valvulelor şi posibile evenimente embolice pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al., editors. *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine.* 10th ed. Elsevier; 2015. p. 1664-81.
2. Matei C. Bolile venelor. În: Ginghină C, editor. *Mic tratat de cardiologie.* Ed. Academiei Române, Bucureşti; 2017. p. 1015-30.
3. Matei C. Bolile venelor periferice. In: Apetrei E, editor. *Cardiologie Clinică.* Ed. Callisto, Bucureşti; 2015. p. 919-45.
4. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350: 1795-8.
5. Bergao JJ, Bunke-Paquette N. *The vein book.* 2nd ed. Oxford University Press; 2014.
6. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
7. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e195S-e226S.
8. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical prac-

tice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e227S-e277S.
9. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinica! practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl 2):e278S-e325S.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinica! practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-e494S.
11. Raju S, Darcey R, Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vase Surg* 2010;51:401-8.
12. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vase Surg* 2004;40: 1248-52.
13. Labropoulos N, Leon L. Duplex evaluation of venous insufficiency. *Sem Vase Surg* 2005;18:5-9.
14. Perrin M, Maleti O. The primary cause of chronic venous insufficiency. In: Bergan JJ, Bunke-Paquette N, editors. *The Vein Book.* 2nd ed. Oxford University Press; 2014. p. 431-9.
15. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vase Endovase Surg* 2005;29: 10-7.
16. Quere I, Leizorovicz A, Galanaud JP, et al. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. J Vase Surg 2012;56: 1032-8.
17. The Vesalio Invesigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1152-7.
18. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis în the Legs. *N Engl J Med* 2010;363: 1222-32.

CAPITOLUL

43

Traumatismele cardiovasculare

Traumatismele cardiace penetrante	885	**Traumatismele electrice**	892
Traumatismele toracice nepenetrante (închise)	887	**Traumatismele cardiace iatrogene**	893
Traumatismele nepenetrante ale aortei	890	**Bibliografie**	896

Traumatismele reprezintă principala cauză de deces în rândul tinerilor, iar în acest context mortalitatea de cauză cardiovasculară are o contribuţie majoră. Traumatismele cordului şi ale vaselor mari sunt frecvent întâlnite, atât în cazul traumatismelor penetrante, cât şi al celor nepenetrante, iar leziunile grave ale acestor structuri sunt de regulă fatale.

Reacţia promptă în prespital şi transportul rapid la o unitate spitalicească cu centru de traumă reprezintă elementele esenţiale care sporesc şansele de supravieţuire în astfel de situaţii în care mortalitatea rămâne înaltă în ciuda ameliorării metodelor de diagnostic şl tratament[1].

Traumatismele cardiace pot fi grupate în funcţie de mecanismul de producere în două categorii principale: traumatisme *penetrante* şi traumatisme *închise (nepenetrante),* ambele având consecinţe variate, de la leziuni letale la rezolvarea spontană a unor aritmii. Cauze mai rare de traumatisme cardio-vasculare sunt reprezentate de traumatismele *prin electrocutare* şi traumatismele *iatrogene* care reprezintă, de fapt, complicaţii ale tehnicilor terapeutice cardiovasculare intervenţionale şi chirurgicale.

Pacienţii cu leziuni letale rezultate în urma acestor traumatisme decedează adesea rapid, după unele rapoarte în peste 90% din cazuri înainte de a ajunge la spital, iar rata de supravieţuire a celor care ajung la spital este 20-75%[2].

TRAUMATISMELE CARDIACE PENETRANTE

Aceste traumatisme sunt generate în principal de agresiuni prin *înjunghiere* sau *tăiere,* a doua cauză fiind reprezentată de plăgile prin *împuşcare,* iar o categorie aparte a traumatismelor cardiace penetrante include *leziunile provocate de suflul exploziilor.*

Leziunile provocate de cuţit sau arme albe interesează, de obicei, o singură cavitate cardiacă, în timp ce leziunile rezultate prin împuşcare pot avea aspecte diferite, de la perforaţii multiple la nivelul uneia sau mai multor cavităţi cardiace (arme de calibru redus), la defecte întinse şi răni fatale în cazul armelor cu calibru mare. Acest tip de traumatisme au fost şi sunt frecvent întâlnite în teatrele de război.

Leziunile generate de aceste traumatisme sunt grevate de o mortalitate foarte mare, iar prognosticul lor nu s-a ameliorat semnificativ în ultima perioadă. Supravieţuirea este mai bună la pacienţii stabili hemodinamic, cu plăgi înjunghiate şi cu tamponadă, în timp ce traumatismele prin împuşcare au un prognostic mai rezervat.

Într-un studiu retrospectiv pe pacienţi cu plăgi penetrante cardiace, mortalitatea a fost de 11,5% pentru plăgile prin înjunghiere şi 41,2% pentru pacienţii cu traumatisme prin împuşcare[3].

Deşi orice traumatism la nivelul cutiei toracice poate interesa cordul şi vasele, prognosticul cel mai rezervat îl au traumatismele survenite la nivelul „cutiei cardiace" - zonă delimitată superior de incizura sternală, inferior de rebordul costal, iar lateral de liniile medioclaviculare (Figura I). Traumatismul acestei zone se asociază cel mai probabil cu afectarea cordului şi vaselor.

- *tamponada cardiacă* şi
- *insuficienţa cardiacă.*

În cazul traumatismelor asociate cu *hemoragii masive,* supravieţuirea depinde de rapiditatea transportului, evaluării şi instituirii tratamentului.

În cazul evoluţiei cu *tamponadă,* acumularea rapidă a sângelui în sacul pericardic nedistensibil poate genera rapid colaps prin scăderea întoarcerii venoase şi a debitului cardiac şi, ulterior, deces.

Pe de altă parte, creşterea presiunii la nivelul sacului pericardic poate diminua sau chiar opri sângerarea la nivelul zonei de laceraţie cardiacă, permiţând astfel pacientului să supravieţuiască suficient încât să poată beneficia de terapie. Este important însă de menţionat faptul că semnele clasice ale triadei Beck (zgomote asurzite, hipotensiune şi jugulare turgescente) sunt rar întâlnite în aceste situaţii. Din acest motiv, toţi pacienţii care prezintă semne de traumă la nivelul toracelui anterior sau posterior, precum şi la nivelul abdomenu-

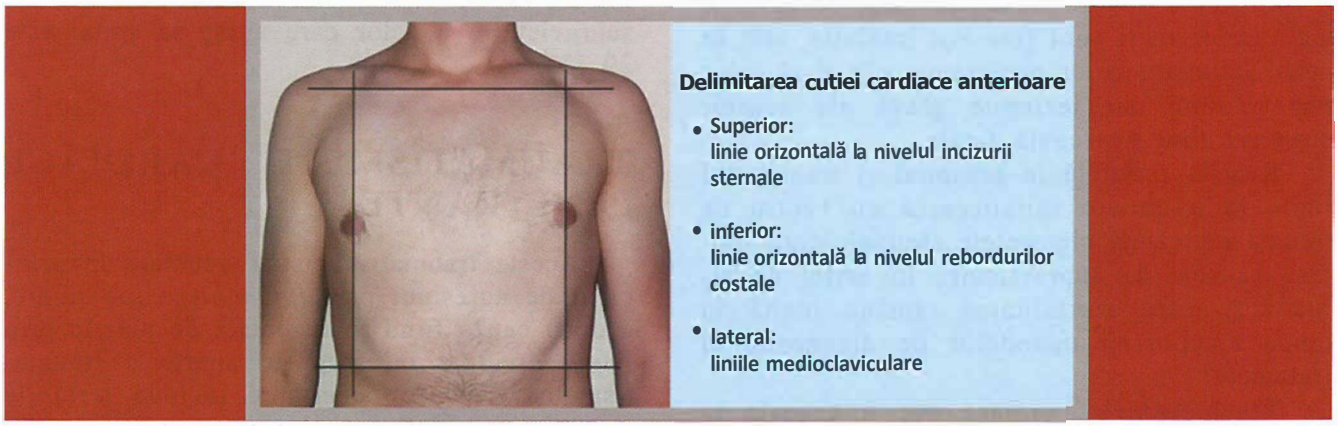


Figura 1. - Cutia cardiacă-limite anatomice.

Spectrul clinic al traumatismelor cardiace penetrante variază larg, de la afectare structurală cu menţinerea stabilităţii hemodinamice, la stop cardiac.

Există în principal trei tablouri fiziopatologice asociate cu traumatismul cardiac:

- *hemoragia masivă* cu şoc hemoragic şi exsanguinare;

lui superior trebuie examinaţi pentru a decela o eventuală tamponadă cardiacă.

Insuficienţa cardiacă secundară traumatismelor penetrante este o situaţie mai rar întâlnită şi poate apărea ca urmare a interesării traumatice a uneia sau mai multor valve cardiace, a sistemului excito-conductor sau a arterelor coronare[4].

Examinări paraclinice:

• Radiografia cardio-pulmonară trebuie executată obligatoriu în incidenţă postero-anterioară (PA) şi laterală. Această investigaţie nu are valoare în diagnosticul tamponadei pericardice deoarece aria cardiacă nu este de obicei mărită, dar poate da detalii despre eventuale fragmente de corpi străini, iar hemotoraxul este un aspect frecvent decelat.

• Tomografia computerizată toracică (CT-T) poate evidenţia prezenţa hemopericardului şi a hemotoraxului şi poate furniza informaţii detaliate despre leziunile pulmonare asociate. Permite, de asemenea, evidenţierea cu acurateţe a prezenţei şi localizării corpilor străini intratoracici.

• Electrocardiograma (ECG) poate fi normală sau poate prezenta semne de pericardită sau modificări ale segmentului ST şi a undei T în cazul traumatismelor ce afectează arterele coronare.

• Ecocardiografia transtoracică are o sensibilitate de 90%, specificitate de 97% şi acurateţe de 96% pentru diagnosticul tamponadei pericardice.

• Fenestrarea pericardică se poate efectua în cazul în care ecografia nu este disponibilă sau rezultatul este neconcludent[5].

Tratament

Lanţul supravieţuirii pentru pacienţii cu hemoragie severă începe odată cu preluarea din pre-spital, unde posibilităţile de reanimare şi hemostază definitive sunt limitate, iar priorităţile pentru îngrijirea pacientului includ minimizarea pierderii de sânge şi administrarea limitată de fluide de resuscitare prin abord vascular periferic care să asigure debit adecvat (venă centrală). Obiectivul principal în această etapă este transportul rapid la un spital capabil să ofere îngrijire completă şi să asigure hemostaza definitivă înainte ca şocul hemoragic să devină ireversibil.

La nivelul unităţii spitaliceşti, se aplică principiile resuscitării cu controlul daunelor[6].

Toracotomia de resuscitare este o manevră salvatoare de vieţi şi poate fi efectuată pentru: decomprimarea tamponadei pericardice, controlul hemoragiei la nivel cardiac, efectuarea masajului cardiac intern, clamparea aortei descendente şi controlul leziunilor pulmonare sau a altor surse toracice de hemoragie. Această manevră este parte a strategiei terapeutice cu controlul daunelor „damage-control strategy" şi se indică la pacienţii cu stop cardio-respirator după o plagă penetrantă toracică, dacă resuscitarea a durat mai puţin de 15 minute şi la pacienţii cu şoc refractar şi tensiune arterială sistolică mai mică de 65 mmHg. Este recomandabil ca durata intervenţiei să fie sub 60 minute7.

Pericardita şi tamponada pericardică pot beneficia de drenajul pericardic, în timp ce plăgile întinse, dilacerările cardiace trebuie tratate chirurgical prin toracotomie şi cardiorafie.

TRAUMATISMELE TORACICE NEPENETRANTE (ÎNCHISE)

Traumatismele toracice nepenetrante reprezintă o provocare clinică, atât din punct de vedere al diagnosticului, cât şi al conduitei terapeutice, deoarece se asociază foarte frecvent cu leziuni cardiace importante. În cazul în care acestea nu sunt recunoscute şi tratate cu promptitudine, pot genera complicaţii grave sau chiar fatale pentru pacient.

Traumatismele nepenetrante ale mimii şi ale vaselor mari sunt cel mai frecvent urmarea accidentelor de trafic rutier. Alte cauze includ căderile de la înălţimi mari şi loviturile directe la piept (contuzii directe la sportivi şi loviturile de animale în regiunea toracică).

Mecanismele potenţiale prin care traumatismele nepenetrante toracice pot genera leziuni cardiace şi aortice sunt:

• aplicarea directă, unidirecţională, a forţei asupra toracelui anterior. În aceste cazuri, afectarea miocardică traumatică se realizează la sfârşitul diastolei, atunci când ventriculii ating un maximum de distensie;

• aplicarea directă bidirecţională a unei forţe, cu compresia cordului între stern şi coloana vertebrală;

• comprimarea bruscă a abdomenului şi/sau a membrelor inferioare, cu creşterea consecutivă a presiunii intratoracice, a presarcinii, a presiunilor intracavitare şi a predispoziţiei cordului la ruptură;

• accelerarea şi/sau decelerarea bruscă, care generează mişcări ale cordului în interiorul cutiei toracice, în special în plan antero-posterior şi care predispune la laceraţii şi rupturi ale cordului sau arterelor coronare;

• expunerea la forţa rezultată din suflul exploziilor, care poate determina ruptură ventriculară sau a septului interventricular (SIV);

• aplicarea unor forţe contondente (lovire prin contact direct) care sunt generatoare de aritmii;

• penetrarea miocardului de către fracturile costale sau sternale cu deplasare[8].

Leziunile cardiace rezultate în urma traumatismelor cardiace nepenetrante pot fi: *contuzia miocardică, ruptura miocardică, ruptura pericardică, lezarea septului interventricular, leziunea valvulară* şi *commotio cordis.*

Contuzia miocardică reprezintă o complicaţie mai puţin frecventă a traumatismelor toracice nepenetrante şi apare cel mai frecvent în urma accidentelor rutiere care presupun decelerarea bruscă a unui autovehicul. Diagnosticul acestei entităţi este însă unul destul de dificil din cauza absenţei unei simptomatologii caracteristice şi a testelor specifice.

Interesarea ventriculară este cea mai frecventă, fiind semnalată la aproximativ 20% dintre pacienţii cu traumatism toracic nepenetrant. Cel mai afectat este ventriculul drept (VD) datorită localizării sale anatomice în partea anterioară a toracelui, imediat în spatele sternului, dar pot fi afectate şi alte structuri, în ordine: ventriculul stâng (VS), atriul drept (AD), SIV, atriul stâng (AS) şi, foarte rar, septul interatrial (SIA).

Ruptura SIV poate apărea atât ca urmare a dilacerării mecanice a acestuia, dar şi ca rezultat al unui răspuns inflamator tardiv.

Ruptura mecanică a SIV apare datorită compresiei cordului în timpul diastolei tardive, după terminarea contracţiei atriale, atunci când ventriculii sunt umpluţi şi valvele cardiace închise. Leziunea se poate produce prin lovitură directă sau prin compresia inimii între stern şi coloana vertebrală.

Ruptura întârziată, prin răspuns inflamator, apare atunci când leziunea cardiacă generează edem localizat cu perturbarea fluxului microvascular, ceea ce duce la infarct septal cu lichefiere şi perforaţie[9].

Efuziunea pericardică reprezintă un scenariu demn de luat în considerare la toţi pacienţii cu traumatism toracic nepenetrant. Pacienţii care supravieţuiesc până la spital pot avea de regulă fisuri minore ale cavităţilor de presiune joasă, cu formare de cheaguri care acoperă fisura şi limitează acumularea sângelui în pericard, sau prezintă simultan ruptură pericardică cu drenaj în pleură.

Suspiciunea clinică este importantă deoarece pericardita post-traumatică poate fi uşor trecută cu vederea şi nediagnosticată la pacienţii cu traumatism nepenetrant în comparaţie cu pacienţii care au suferit traumatisme toracice penetrante.

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial al efuziunii pericardice trebuie făcut cu mare atenţie şi ţinând cont că pacienţii cu traumatism nepenetrant pot avea efuziuni post-traumatice acute sau cronice sau pot prezenta hemopericard, iar acesta, la rândul lui, poate să fie auto-limitat sau să fie ameninţător de viaţă.

Afectarea valvulară rezultată în urma traumatismelor închise este mai rară. Pot fi afectate oricare dintre valvele cardiace, datele despre simptomatologia asociată şi evoluţie derivând din prezentările de cazuri izolate sau din serii de cazuri descrise în literatură. De cele mai multe ori, tabloul clinic este rezultatul insuficienţei valvulare care generează rapid sau treptat insuficienţă cardiacă şi care necesită, de regulă, corecţie chirurgicală.

Lezarea traumatică a valvei aortice se însoţeşte, de multe ori, şi de afectarea con-

comitentă a aortei ascendente, în timp ce leziunile traumatice ale aparatului mitral pot fi rezultatul rupturii valvulare, a rupturii unui muşchi papilar sau a unuia sau mai multor cordaje tendinoase.

Commotio cordis reprezintă o entitate aparte ce rezultă din lovitura directă a toracelui cu un obiect care se mişcă cu viteză, prototipul fiind lovitura în piept cu pucul a jucătorilor de hochei sau cu mingea în cazul jucătorilor de baseball. Această formă de traumatism toracic poate induce aritmii ventriculare maligne, cum ar fi fibrilaţia ventriculară (FiV), şi reprezintă a treia cauză de moarte subită la atleţi (după cardiomiopatia hipertrofică şi anomaliile congenitale ale arterelor coronare)10.

Mecanismul aritmogen pare să implice creşterea bruscă a presiunii intracavitare a VS, cu întinderea membranei miocitare şi activarea canalelor ionice membranare, în special a canalelor de potasiu ATP-dependente, cu crearea consecutivă a condiţiilor electrice favorabile pentru declanşarea FiV. Contextul aritmic se defineşte dacă lovitura survine în timpul repolarizării ventriculare, în intervalul celor 10-20 msec ce cuprind vârful undei T, iar probabilitatea declanşării aritmiei este direct proporţională atât cu locul în care se produce lovitura la nivelul toracelui anterior, cât şi cu viteza cu care obiectul loveşte toracele[11].

Spectrul clinic

Spectrul clinic al traumatismelor nepenetrante ale cutiei toracice poate fi extrem de variat, de la traumatisme simple la cele complexe, care includ atât afectarea cutiei toracice, cât şi a organelor conţinute[8].

Simptomatologia specifică este absentă, iar manifestările clinice sunt nespecifice şi de multe ori discrete. Examenul clinic nu oferă întotdeauna date concludente, dar absenţa unor semne de traumatism direct al peretelui toracic nu exclude prezenţa unor leziuni interne semnificative.

La acestea se adaugă faptul că efectuarea unui examen fizic detaliat într-o cameră de urgenţă aglomerată poate fi uneori dificil şi, de multe ori, examenul clinic nu relevă semne şi simptome specifice. De aceea, suspiciunea clinică joacă un rol important, în primul rând pentru diagnosticul de pericardită, iar unele semne discrete, cum ar fi fluctuaţiile tensiunii arteriale şi ale pulsului după un traumatism toracic, trebuie să ridice suspiciunea afectării pericardice.

Diagnosticul de leziune traumatică valvulară este sugerat adesea de un tablou clinic de insuficienţă cardiacă acută sau progresivă, sau de apariţia unui suflu valvular nou în contextul unui istoric de traumatism toracic. Tabloul clinic variază larg, de la simptome absente sau discrete la şoc cardiogen.

Investigaţii paraclinice

• Electrocardiograma şi enzimele de necroză miocardică sunt utilizate ca teste de screening pentru afectarea miocardică, dar fără a exista o bună corelaţie între modificările ECG, titrul enzimelor de necroză şi anomaliile de cinetică parietală decelabile la ecocardiografie.

• Enzimele miocardice. Deşi beneficiază de specificitate mai bună comparativ cu markerii convenţionali, atât troponina I (cTn-1), cât şi troponina T (cTn-T) au o sensibilitate scăzută şi o valoare predictivă mică în diagnosticarea contuziei miocardice, astfel încât nu reprezintă o metodă fiabilă pentru diagnostic. Nici utilitatea acestor biomar-keri în estimarea prognosticului acestor pacienţi nu este clar definită, unii autori apreciind că aceştia nu sunt utili pentru aprecierea prognosticului tardiv la pacienţii cu contuzie miocardică, în timp ce într-un alt studiu s-a evidenţiat faptul că pacienţii cu titru TnT pozitiv tind să aibă prognostic mai rezervat şi mortalitate intraspitalicească mai mare, chiar şi în lipsa unor dovezi clinice de implicare cardiacă acută[12].

• Radiografia cardiopulmonară intră în algoritmul de evaluare al tuturor pacienţilor cu traumatisme toracice nepenetrante şi poate pune în evidenţă, cu înaltă specificitate, existenţa fracturilor costale, fractura claviculară, lărgirea mediastinului, pneumomediastinul, deplasarea

traheei sau a sondei de intubaţie, hemotoracele şi ruptura diafragmatică. Principalul neajuns al metodei este reprezentat, însă, de sensibilitatea redusă, astfel încât pacienţii cu traumatism toracic şi rezultat negativ la radiografie trebuie evaluaţi în continuare prin examen CT-T13.

• Tomografia computerizată toracică este metoda de elecţie pentru detectarea leziunilor toracice, fiind o investigaţie cu o înaltă sensibilitate şi specificitate, ce face parte din algoritmul de evaluare a pacienţilor care au avut rezultat negativ sau neconcludent la radiografia toracică şi care rămân simptomatici, fără a se fi putut evidenţia o etiologie clară a simptomelor. Având în vedere progresele tehnologice care au crescut sensibilitatea imagistică a tomografiei computerizate, prin această metodă se pot detecta leziuni subtile, inclusiv cantităţi mici de fluid pericardic şi afectări pericardice minore.

• Ecocardiografia transtoracică efectuată la patul pacientului face parte din protocolul de evaluare rapidă a pacienţilor cu traumă (E-FAST) şi poate diagnostica prezenţa unei efuziuni pericardice şi a tamponadei, fiind considerată standardul de practică pentru evaluarea pacienţilor cu traumatisme toracice nepenetrante. În afara acestor situaţii, rolul ecocardiografiei transtoracice este unul limitat şi este chiar fără valoare pentru pacienţii cu afectare a aortei [14]. Spre deosebire de aceasta, ecografia transesofagiană efectuată de utilizatori cu experienţă, poate furniza detalii importante atât despre cord, cât şi despre interesarea aortei la pacienţii cu traumatism toracic.

• Ecografia transesofagiană este în mod particular valoroasă în diagnosticarea şi evaluarea severităţii leziunilor valvulare post-traumatice, fiind metoda de investigaţie non-invazivă de primă alegere la aceşti pacienţi. Utilizarea acestei metode poate fi, însă, limitată de nevoia de sedare, de lipsa aparaturii sau a personalului instruit.

Tratament

Nu există în prezent o strategie standard publicată sau acceptată pe scară largă pentru managementul pericarditei la pacienţii cu traumatism toracic contondent.

Pacienţii la care s-a evidenţiat revărsat pericardic în cantitate mică şi moderată pot fi observaţi şi monitorizaţi hemodinamic în unităţile de terapie intensivă, în timp ce pentru pacienţii la care cantitatea revărsatului pericardic este mare şi/sau prezintă deteriorare hemodinamică, se recomandă drenajul pericardic intervenţional sau chirurgical. Metoda de drenaj se alege în funcţie de protocolul spitalului şi de experienţa operatorilor, neexistând specificaţii şi indicaţii clare referitoare la metoda care trebuie utilizată.

În cazul pacienţilor care prezintă deteriorare hemodinamică, efectuarea pericardiocentezei sau a fenestrării subxifoidiene permite decomprimarea pericardului şi stabilizarea temporară a pacientului. Dacă se suspectează însă o sângerare miocardică difuză, este necesară efectuarea toracotomiei, care permite vizualizarea cordului şi efectuarea cardiorafiei pentru controlul sângerării[8].

În cazul leziunilor valvulare, tratamentul se face în funcţie de valva afectată şi de răsunetul hemodinamic al leziunii valvulare. Astfel, dacă în cazul leziunii valvei pulmonare de multe ori nu este necesar niciun tratament, în cazul afectării traumatice a valvei aortice intervenţia chirurgicală de urgenţă este necesară de cele mai multe ori şi vizează repararea defectului valvular. În cazul afectării valvelor mitrală şi tricuspidiană, se poate încerca tratament medicamentos pentru scăderea presarcinii, tratament diuretic, dar pentru pacienţii cu deteriorare hemodinamică secundară rupturii valvulare este necesară asigurarea suportului hemodinamic (inserţie de balon de contrapulsaţie aortică) şi intervenţia chirurgicală pentru repararea defectului valvular[8].

TRAUMATISMELE NEPENETRANTE ALE AORTEI

Traumatismele nepenetrante ale aortei sunt rare, dar când apar, ele se regăsesc în con-

textul traumatismelor toracice închise. Ele reprezintă a doua cauză de deces prin accidente rutiere. Rata de supravieţuire este redusă, în special datorită leziunilor asociate. Majoritatea pacienţilor decedează înainte de a ajunge la spital. Doar aproximativ o cincime dintre aceşti pacienţi ajung la spital şi doar 10% supravieţuiesc după 24 de ore 15.

Deşi cauza primară a traumatismelor de aortă o reprezintă accidentele rutiere, acestea pot apărea şi în cazul traumatismelor prin cădere de la înălţime, a accidentelor cu motocicletă sau în cazul pietonilor loviţi de autovehicule.

Locul predilect al producerii leziunii este istmul aortic, la locul de fixare a ligamentului arteriosum în aorta descendentă superioară. În această zonă, aorta descendentă este relativ imobilă în comparaţie cu arcul şi aorta ascendentă şi acest lucru pare să predispună la localizarea mai frecventă a rupturii la acest nivel.

Implicarea traumatică a peretelui aortic poate varia de la hemoragie subintimală discretă (invizibilă pe aortografie) până la ruptura completă a tuturor celor trei straturi ale aortei, situaţie care are ca rezultat hemoragia intratoracică fatală.

Diagnostic

Deşi angiografia convenţională a fost considerată standard de aur pentru diagnosticul traumatismelor nepenetrante ale aortei, în ultimii ani, evaluarea prin CT-T cu administrare intravenoasă de substanţă de contrast a început să fie luată în considerare din ce în ce mai mult, deoarece este o metodă neinvazivă, cu largă disponibilitate şi cu capacitate suplimentară de a diagnostica leziuni asociate ale cutiei toracice şi ale organelor intratoracice. Sensibilitatea CT-T este comparabilă cu cea a aortografiei, aşa cum reiese dintr-o meta-analiză a studiilor care au evaluat comparativ cele două metode de diagnostic. Prezenţa unui număr mai mare de „rezultate fals pozitive" la examinarea prin CT de torace indică faptul că prin această modalitate de screening se pot identifica potenţiale leziuni aortice minime care nu sunt decelabile la aortografie. În prezent, prin consensul experţilor, utilizarea acestei metode imagistice este recomandată ca fiind de elecţie pentru diagnosticul traumatismelor nepenetrante ale aortei 15.

Tratament

Standardul terapeutic în traumatismele de aortă a fost reprezentat ani de-a rândul de repararea chirurgicală acută a aortei. Primele intervenţii endovasculare cu montare de stent-grafturi s-au efectuat începând cu anul 1997, intervenţiile fiind catalogate la vremea respectivă ca fiind nerecomandate (off-label).

În 2011, Societatea de Chirurgie Vasculară a inserat în ghidul de tratament recomandarea de reparare endovasculară a traumatismelor aortei, dar i-a atribuit un nivel de evidenţă slab. Odată cu aprobarea FDA (în 2012) a stent-graftului toracic Medtronic Valiant cu sistem de implantare CAPTIVIA, s-au deschis perspectivele dezvoltării acestei tehnici reparatorii la pacienţii cu traumatism de aortă.

În prezent, această tehnică este folosită mai frecvent decât tehnicile chirurgicale de reparare ale aortei, iar comitetul de experţi recomandă utilizarea ei în favoarea chirurgiei la pacienţii care nu prezintă contraindicaţii. Avantajele tra-tamentului endovascular constau în faptul că procedura este mai puţin invazivă şi presupune o rată de sângerare mai redusă, o mortalitate mai mică şi un risc de paraplegie mai scăzut în comparaţie cu chirurgia aortei, la un risc comparabil de a dezvolta accident vascular cerebral15_

Riscul de ruptură în traumatismul nepenetrant izolat al aortei este maxim în primele 24 de ore. Din acest motiv, repararea imediată a aortei a fost susţinută şi considerată standardul de îngrijire decade la rând.

Utilizarea medicaţiei antihipertensive scade stresul parietal aortic şi tensiunea arterială şi reduce semnificativ riscul de ruptură aortică, iar succesul regimurilor hipotensoare în prevenirea rupturii de aortă a permis ulterior extinderea practicii de reparare întârziată a traumatismului nepenetrant al aortei atât la paci-

enţii cu risc scăzut de ruptură aortică, cât şi la cei cu risc crescut.

Cu toate acestea, strategia de reparare tardivă nu este indicată la pacienţii cu risc crescut de ruptură aortică (bazat pe suspiciuni clinice, imagistice şi pe caracteristicile şi/sau gradul leziunilor aortice). Pacienţii cu risc înalt de ruptură sunt cei cu leziuni de gradul 3 (traumatisme aortice cu pseudoanevrism) şi de gradul 4 (traumatisme aortice cu extravazare activă). În plus, aspectele clinice sau radiografice de pseudocoarctaţie constituie un indiciu pentru necesitatea unei reparaţii urgente 15.

Deşi studiile clinice publicate până în prezent au demonstrat scăderea mortalităţii, incidenţei accidentului vascular cerebral si paraplegiei prin efectuarea reparaţiilor întârziate, ar trebui remarcat că motivul pentru care majoritatea pacienţilor în aceste studii au suferit intervenţii reparatorii întârziate a fost asocierea leziunilor severe, ameninţătoare de viaţă şi/sau nevoia de resuscitare.

TRAUMATISMELE ELECTRICE

Leziunile rezultate în urma traumatismelor electrice pot varia de la arsuri cutanate minore la deteriorări ale organelor interne cu potenţial fatal. Majoritatea traumatismelor electrice rezultă în urma unor accidente domestice şi numai 3% din contact cu surse de voltaj înalt (>500 V). Sursele de curent sunt variate: prize, becuri, cabluri electrice neizolate, sârme electrice, aparate electrocasnice etc [16].

Factorii care determină natura şi severitatea traumei electrice sunt:

- voltajul;
- rezistenţa la fluxul de curent;
- durata contactului cu fluxul de curent;
- tipul de curent (continuu sau alternativ);
- traiectul fluxului de curent prin organism;
- magnitudinea energiei descărcate.

Curentul alternativ este considerat mai periculos decât cel continuu deoarece determină contracturi musculare tetaniforme ce nu permit victimei să se elibereze de sursa de energie [17].

Afectarea inimii în cadrul unui traumatism electric este frecvent întâlnită deoarece curentul electric urmează, de obicei, traiectul vaselor de sânge, acestea fiind structuri cu rezistenţă scăzută.

Cele două tipuri de complicaţii cardiace rezultate în urma traumatismului electric sunt tulburările de ritm cardiac şi necroza miocardică.

Tulburările de ritm cardiac. Contactul cu o sursă de voltaj înalt sau curent de intensitate crescută poate produce stop cardio-respirator. Spectrul aritmiilor şi tulburărilor de conducere induse de curentul electric variază larg, cel mai des întâlnite fiind extrasistolele ventriculare şi tahicardia sinusală. Tahicardia ventriculară, fibrilaţia ventriculară, tahicardia atrială, fibrilaţia atrială, blocurile de ramură şi blocurile atrio-ventriculare sunt fenomene mai rar întâlnite [16, 17].

Există însă şi raportări incidentale de apariţie tardivă a fibrilaţiei atriale, ritmurilor bradicardice sau chiar a aritmiilor ameninţătoare de viaţă.

Necesitatea internării pacienţilor cu traumă electrică, dar care se prezintă cu stare stabilă în unitatea de primiri urgenţe (UPU) rămâne controversată.

Aparent, anomaliile de ritm cardiac produse de electrocutare sunt observate, de obicei, în momentul incidentului, iar în acest sens se recomandă efectuarea unei ECG la locul evenimentului. În cazul în care starea clinică generală a pacientului este bună şi traseul ECG este normal la momentul prezentării în UPU, probabilitatea de apariţie ulterioară a unei aritmii severe este foarte mică.

Pe de altă parte, toţi pacienţii cu istoric de pierdere a conştienţei sau cu aritmii documentate fie înainte, fie după prezentarea la UPU, ar trebui să fie internaţi pentru monitorizare cardiacă şi eventual tratament medical18.

Durata monitorizării nu este clar definită, câteva studii raportând un interval de 24 de ore de monitorizare sau 24 de ore de monitorizare după terminarea episodului aritmic.

Necroza miocardică

Expunerea la energie electrică poate provoca distrugerea directă a ţesutului miocardic generată de trecerea fluxului de curent prin inimă, sau leziuni ischemice indirecte determinate de hipotensiunea indusă de aritmii sau de către spasmul arterelor coronare.

Leziunile miocardice directe sunt considerate ca fiind cauzate în general de fluxurile de curent electric care curg pe verticală (de la cap la picioare), în timp ce aritmiile sunt mai probabil determinate de fluxurile de curent electric care curg orizontal (de la o mână la cealaltă mână).

Leziunea miocardului în contextul traumei electrice a fost descrisă în diferite situaţii [19].

• Traumatismul cardiac produs de către trăznet - poate provoca aritmii ameninţătoare de viaţă, ischemie miocardică tranzitorie şi modificări ECG şi enzimatice care pot mima infarctul miocardic;

• Leziunile miocardice generate de contactul cu surse electrice de înaltă tensiune - poate produce manifestări similare cu cele induse de trăznet; uneori, chiar cardioversia electrică terapeutică şi terapia electroconvulsivă se pot asocia cu modificări ECG şi cu necroză miocardică;

• Expunerea la curent de joasă tensiune - poate, de asemenea, cauza diferite forme de ischemie miocardică.

Infarctul miocardic este una dintre complicaţiile relativ rare ale traumatismului elec-!ric, dar poate avea uneori consecinţe fatale. In majoritatea cazurilor, pacienţii care au avut infarct miocardic după şoc electric au avut artere coronare permeabile la angiocoronarografie, mecanismul principal de producere al infarctului fiind considerat a fi vasospasmul coronarian care apare după şocul electric [19].

Nivelurile enzimelor de necroză - creatinkinaza (CK), creatinkinaza-MB (CK-MB) sunt, de regulă, foarte ridicate la pacienţii expuşi unui electroşoc. Titrul fracţiunii CK-MB şi al troponinei trebuie obligatoriu determinat în cazul în care calea de curent implică traversarea toracelui şi în situaţiile în care pacientul prezintă durere toracică şi/sau semne de ischemie sau aritmie pe ECG. Specificitatea acestor determinări pentru diagnosticul necrozei miocardice rămâne însă limitată în acest context.

Datele unui registru danez care a înglobat 11416 pacienţi cu expunere la şoc electric în perioada 1994-2011 sugerează că aceşti pacienţi nu au avut o mortalitate mai ridicată comparativ cu populaţia generală şi că, în general, necesitatea efectuării unei proceduri medicale la aceşti pacienţi a fost foarte rară. Prin urmare, majoritatea covârşitoare a acestor pacienţi pot fi externaţi după evaluarea din departamentul de urgenţă fără a mai necesita monitorizare ulterioară [20].

TRAUMATISMELE CARDIACE IATROGENE

Pe măsură ce tehnicile intervenţionale şi chirurgicale de îngrijire cardiovasculară au devenit tot mai complexe, s-a semnalat şi o creştere a ratei traumatismelor cardiace iatrogene, în special a perforaţiilor cardiace şi a leziunilor vasculare. În cele ce urmează, vor fi detaliate sumar complicaţiile traumatice rezultate în urma procedurilor electrofiziologice, a implanturilor de dispozitive cardiace, a procedurilor de diagnostic şi tratament al patologiei coronariene şi ale chirurgiei cardio-vasculare.

Procedurile ablative

• Tamponada pericardică - reprezintă o complicaţie redutabilă a procedurilor ablative, putând fi uneori ameninţătoare de viaţă. Factorii de risc pentru apariţia acestei complicaţii ţin de [21]:

- experienţa operatorului (în centrele cu volum mic de proceduri, rata acestei complicaţii este mai mare),

- tipul de energie aplicată (procent mai mare în cazul ablaţiei cu radiofrecvenţă comparativ cu utilizarea crioenergiei) şi
- caracteristicile pacientului: vârsta, genul feminin, prezenţa comorbidităţilor (hipertensiune arterială, diabet, afectare renală etc.).

• Defectul de sept interatrial (DSA) iatrogen.

Datele din literatură sugerează posibilitatea generării unor DSA iatrogene ca urmare a procedurilor ce necesită puncţie transseptală pentru abordul cavităţilor stângi, mai ales în situaţiile în care se utilizează o singură puncţie trans-septală prin care se avansează mai multe catetere.

Deşi sunt descrise cazuri izolate de DSA iatrogen persistent, un studiu retrospectiv recent efectuat pe 197 de pacienţi la care s-a efectuat puncţie transseptală, subliniază riscul redus şi absenţa factorilor predictivi pentru dezvoltarea acestei complicaţii22_

Această complicaţie poate fi rar întâlnită şi în urma procedurilor de inserţie a dispozitivelor de izolare a urechiuşei atriului stâng şi a dispozitivelor de tip „mitral-clip".

• Hemoragii, hematoame şi fistule vasculare post-procedurale.

Reprezintă cele mai frecvente complicaţii ale procedurilor ablative. Apar, de obicei, la locul puncţiilor efectuate pentru realizarea abordului vascular. Predictorii independenţi pentru această complicaţie sunt vârsta înaintată şi genul feminin datorită particularităţilor anatomiei vasculare la femei şi a reducerii elasticităţii venelor odată cu înaintarea în vârstă.

Dispozitivele cardiace implantabile

• Perforaţia cardiacă reprezintă o complicaţie rară, dar posibilă, survenită în urma procedurilor de implant de dispozitive cardiace (stimulatoare, defibrilatoare etc.). Incidenţa raportată a acestei complicaţii este sub J%23_

Perforaţia poate apărea în oricare dintre cavităţile cardiace (AD, VD şi sinusul coronar). Factorii predictivi sunt vârsta înaintată, sexul feminin şi plasarea sondelor de stimulare în apexul ventriculului drept. Folosirea sondelor cu mecanism de fixare activă nu pare a creşte riscul de perforaţie cardiacă.

În Figura 2 se poate observa perforaţia cardiacă la nivelul VD realizată de către un electrod de defibrilare.

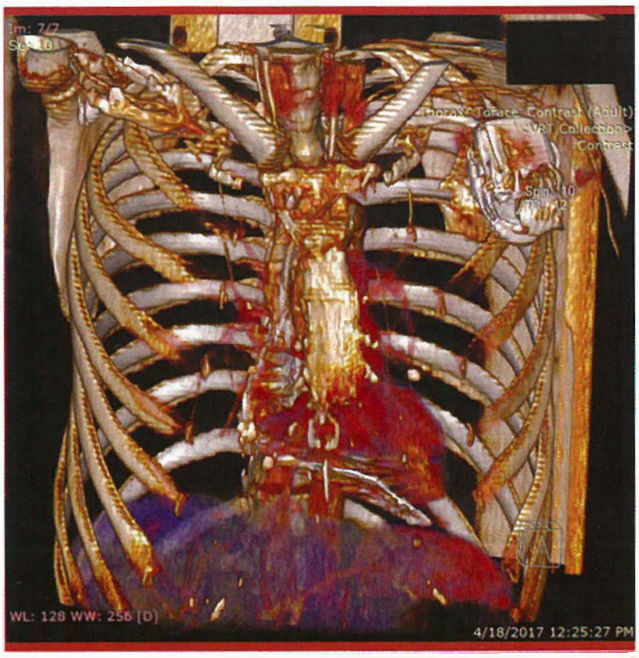


Figura 2. - Perforaţie cardiacă produsă de către electrodul de defibrilare - se observă depăşirea conturului cardiac de către vârful electrodului la nivelul apexului ventriculului drept (T-CT).

Majoritatea perforaţiilor sunt auto-limitate şi nu se însoţesc de simptome clinice. Tamponada cardiacă este extrem de rară şi poate fi identificată prin alterarea hemodinamică rapidă. Drenajul pericardic de urgenţă se impune pentru a evita stopul cardio-respirator.

Angiografia coronariană şi vasculară

• Complicaţiile vasculare la locul puncţiei (hematoame, fistule) sunt complicaţiile cel mai frecvent întâlnite şi care reprezintă contributori majori ai morbidităţii şi mortalităţii legate de aceste proceduri, mai ales în contextul utilizării terapiei antiagregante combinate şi frecvent asociată cu terapie anticoagulantă. Incidenţa traumatismelor vasculare iatrogene a scăzut, însă, odată cu utilizarea tecilor de calibru mai mic şi a dispozitivelor de închidere[24];

• Disecţia şi perforaţia vaselor mari şi a cordului.

Perforaţiile cavităţilor cardiace, arterelor coronare sau a vaselor mari sunt, din fericire, evenimente foarte rar întâlnite în coronarografia diagnostică.

În timp ce incidenţa disecţiei de aortă ascendentă indusă de cateter este de 0,04% din cazuri[25], incidenţa disecţiei de coronare este mai crescută (30%) şi se produce mai ales în timpul procedurilor de angioplastie, în timp ce perforaţia coronariană la aceşti pacienţi survine mult mai rar.

Disecţia trunchiului principal al arterei coronare stângi este o complicaţie catastrofală a angiografiei şi angioplastiei coronariene, care trebuie rezolvată de urgenţă, preferabil prin utilizarea stentingului. Deşi, în general, poate fi prevenită, această complicaţie nu poate fi întotdeauna evitată, rata raportată a incidenţei fiind de 0,02%26.

Chirurgia cardiacă

• Disecţia iatrogenă a aortei (DIA) este o complicaţie rară, dar periculoasă ce poate apărea în timpul sau după intervenţia chirurgicală cardiacă şi este frecvent asociată cu patologia pre-existentă a aortei. Complicaţia poate apărea în timpul sau după intervenţiile chirurgicale de by-pass aorto-coronarian (efectuate clasic sau pe cord bătând), dar şi secundar sau în timpul procedeelor intervenţionale de reparare endovasculară a aortei sau de implant transvalvular de proteză aortică.

În cadrul acestor proceduri, incidenţa DIA a fost estimată la 0,04% din procedurile terapeutice şi are un prognostic mai rezervat comparativ cu disecţia spontană a aortei[27].

By-passul aorto-coronarian asociază cel mai înalt risc de DIA dintre toate intervenţiile chirurgicale cardiace, riscul părând a fi mai mare în cazul intervenţiilor efectuate pe cord bătând. Principalii factori de risc pentru apariţia acestei complicaţii sunt: prezenţa calcificărilor aortei şi prezenţa plăcilor ateromatoase cauzate de vârstă avansată şi clampajul aortei necesar în intervenţiile efectuate pe cord bătând. Evoluţia

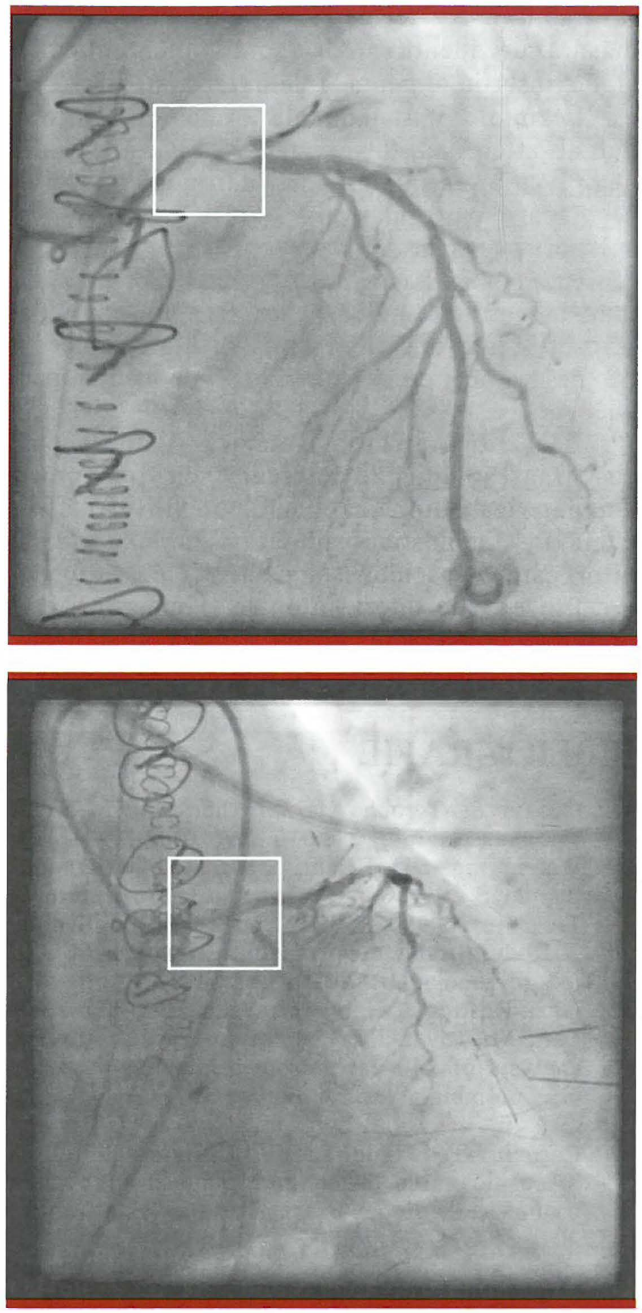


Figura 3. - Disecţie a trunchiului principal al arterei coronare stângi cu extindere pe originea ADA şi ACX după intervenţie chirurgicală de protezare a valvei aortice. Sus: incidenţa PA cranian, jos: incidenţa PA caudal. *ADA* = artera descendentă anterioară, *ACX* = artera circumflexă, *PA* = postero-anterioară.

favorabilă a acestei complicaţii depinde în mare măsură de identificarea rapidă a complicaţiei şi de inserţia urgentă a unui grefon aortic.

Leziunile iatrogene ale trunchiului principal al arterei coronare stângi (Figura 3) sunt complicaţii rar întâlnite în cadrul intervenţiilor ce vizează chirurgia valvei aortice sau by-passul aorto-coronarian.

Prognosticul rezervat al pacienţilor cu traumatism cardiovascular poate fi ameliorat doar prin creşterea eficienţei transportului către centre de traumă care beneficiază de echipament adecvat.

Ecocardiografia transtoracică şi, în special, cea transesofagiană, împreună cu tomografia computerizată toracică, reprezintă investigaţiile cheie în diagnosticul acurat şi rapid al leziunilor cardio-vasculare la pacienţii cu traumă.

Procedurile intervenţionale şi inserţia stent-grafturilor reprezintă, la ora actuală, tratamentul de elecţie la pacienţii cu traumatism aortic.

BIBLIOGRAFIE

1. Gosavi S, Tyroch AH, Mukherjee D. Cardiac Trauma. Angiology. 2016 ;67(10):896-901.
2. **Warrington SJ, Bhimji SS. Cardiac Trauma.** [Updated 2018 Sep l]. ln: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430725/
3. Isaza-Restrepo A, Bolivar-Săenz DJ, Tarazona-Lara M, Tovar JR. Penetrating cardiac trauma: analysis of 240 cases from a hospital in Bogota, Colombia. World J Emerg Surg. 2017;12:26-29.
4. Carneiro R, Figueiredo F, Calazans L, et al. Tricuspid valve lesion due to penetrating chest trauma. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 20IO; 94(2), 74-76.
5. Jimenez E, Martin M, Krukenkamp I, Barrett J [1990] Subxiphoid pericardiotomy versus echocardiography: a prospective evaluation of the diagnosis of occult penetrating cardiac injury. Surgery 1990;108[4]: 676-679.
6. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. N Engl J Med 2018;378:370-379.
7. Boddaert G, Hornez E, De Lesquen H, et al. Resuscitation thoracotomy. J Vise Surg. 2017; 154 Suppl 1:S35-S41.
8. Huis ln 't Veld MA, Craft CA, Hood RE. Blunt Cardiac Trauma Review. Cardio! Clin. 2018;36(1): 183-19 I.
9. Ryan L, Skinner DL, Rodseth RN. Ventricular septal defect following blunt chest trauma. Journal of Emergencies, Trauma, and Shock. 20I2;5(2): 184-187.
10. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, el al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. Circulation 2009;119:1085-1092.
11. Link MS, Wang PJ, VanderBrink BA, el al. Selective activation of the K1 ATP channel is a mechanism by which sudden death is produced by low energy chest wall impact (commotio cordis). Circulation 1999;100:413-418.
12. Mahmood I, El-Menyar A, Dabdoob W, et al. Troponin T in Patients with Traumatic Chest Injuries with and without Cardiac lnvolvement: lnsights from an Observational Study. N Am J Med Sci. 2016;8(1):17-24.
13. Agladioglu K, Serinken M, Dai O, Beydilli H, Eken C, Karcioglu O. Chest X-rays in detecting injuries caused by blunt trauma. World Journal of Emergency Medicine. 2016;7(1):55-58.
14. Scalea TM, Rodriguez A, Chiu WC, el al. Focused assessment with sonography for trauma (FAST): results from an international consensus conference. J Trauma 1999;46:466-472.
15. Fox N, Schwartz D, Salazar JH, et al. Evaluation and management of blunt traumatic aortic injury: a practice management guideline from the Eastern Association for tbe Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78(1):136-146.
16. Searle J, Slagman A, Maaf3 W, Mockel M. Cardiac monitoring in patients with electrica! injuries. An analysis of 268 patients at the Charite Hospital. Dtsch Arztebl lnt. 2013 Dec 13;110(50):847-853.
17. Waldmann V, Narayanan K, Combes N, et al. Electrica! cardiac injuries: current concepts and management. Eur Heart J. 20I8;39(16): I459-1465.
18. Arnoldo B, Klein M, Gibran NS. Practice guidelines for the management of electrica! injuries. J Burn Care Res 2006;27(4):439-447.
19. Xenopoulos N, Movahed A, Hudson P, Reeves WC. Myocardial injury in electrocution. Am Heart J. 1991;122(5):1481-1484.

20. Hansen SM, Riahi S, Hjortsh0j S, et al. Mortality and risk of cardiac complications among immediate survivors of accidental electric shock: a Danish nationwide cohort study *BMJ Open* 2017;7:e015967.
21. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, et al. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). Europace. 2018 Jul 3. doi: 10.1093/europace/euyl31.
22. Anselmino M, Scaglione M, Battaglia A, et al. Iatrogenie atrial septal defects following atrial fibrillation transcatheter ablation: a relevant entity? Europace. 2014;16(11):1562-1568.
23. Wilkoff BL. Lead failures: dealing with even less perfect. Heart Rhythm. 2007;4(7):897-899.
24. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, et al. Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1(3):317-326.
25. Gomez-Moreno S, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. EuroIntervention. 2006;2(2): 197-202.
26. Dunning DW, Kahn JK, Hawkins ET, O'Neill WW. Iatrogenie coronary artery dissections extending into and involving the aortic root. Catheter Cardiovasc Interv. 2000; 51 (4):387-393.
27. Narayan P, Angelini GD, Bryan AJ. Iatrogenie intraoperative type A aortic dissection following cardiac surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2015;23:31-35.

CAPITOLUL

44

Cordul atletului

Modificări morfologice ale cordului atletic.. 899
Semnificaţia simptomelor la atlet..... 900
Investigaţii paraclinice..... 902
Riscul de moarte subită cardiacă la atlet ... 909
Bibliografie..... 914

Activitatea fizică oferă numeroase beneficii asupra stării de sănătate pentru indivizii de orice vârstă. Ghidurile actuale recomandă ca adultul sănătos să efectueze 2,5 ore de activitate moderată pe săptămână, corespunzând unui consum energetic de 2000-3000 kcal/săptămână sau 300-400 kcal/zi, iar copiii cu vârsta între 5 şi 17 ani, cel puţin 60 minute de activitate fizică zilnică[1, 2].

Activitatea fizică susţinută determină modificări la nivelul musculaturii scheletice, precum şi modificări adaptative cardiace electrice şi morfo-funcţionale, cunoscute sub denumirea de „cordul atletului". Cordul atletic este o condiţie fiziologică, consecinţă a antrenamentului sistematic la atleţi, la care principala adaptare cardiovasculară este reprezentată de creşterea debitului cardiac de peste 5-6 ori peste valorile de repaus, alături de creşterea volumului bătaie, scăderea ritmului cardiac şi apariţia de modificări electrice de conducere şi repolarizare[2].

Atunci când vorbim despre cordul atletului, trebuie diferenţiat între atleţii de elită, indivizii care practică sporturi recreaţionale, non-atleţii care menţin activitate fizică cu efect protector cardiovascular şi atleţii cu patologie cardiovasculară cunoscută[2].

Atleţii prezintă un risc de moarte subită cardiacă, aceasta fiind deseori prima manifestare a unei patologii cardiace necunoscute. Cele mai frecvente cauze de moarte subită cardiacă la adultul tânăr sunt cardiomiopatiile sau anomaliile arterelor coronare, în timp ce la adultul de peste 35 de ani cea mai frecventă cauză este reprezentată de boala aterosclerotică[3].

MODIFICĂRI MORFOLOGICE ALE CORDULUI ATLETIC

O mare varietate de modificări adaptative cardiovasculare pot apărea secundar efortului dinamic sau izometric sau unei combinaţii a acestora.

Remodelarea cardiacă fiziologică. Activitatea fizică susţinută induce *un răspuns hipertrofic,* fiind un prototip de remodelare fiziologică, concentrică sau excentrică, în funcţie de tipul de exerciţiu. Hipertrofia excentrică este indusă de creşterea volumului de umplere[4, 5].

Acest lucru se întâmplă în cazul sporturilor de rezistenţă, cum sunt înotul, ciclismul, alergatul sau triatlonul, care au o mare componentă dinamică. *Hipertrofia excentrică* se caracterizează printr-o creştere a dimensiunilor longitudinale ale miocitelor cardiace care, conform mecanismului Frank-Starling, determină dilatarea ventriculului stâng şi creşterea grosimii pereţilor ventriculari. Aceste schimbări ale structurii cardiace duc la o creştere a debitului cardiac pentru a face faţă nevoilor crescute de volum sangvin în timpul efortului. Debitul cardiac al atleţilor de rezistenţă poate creşte de la 5-6 l/min în repaus până la 40 l/min în timpul exerciţiului, iar volumul bătaie poate depăşi 200 ml/bătaie la efort maximaJ5.

Adaptarea cardiovasculară în cazul atleţilor de forţă diferă de cea a atleţilor de rezistenţă, întrucât antrenamentul de forţă este considerat unul izometric. În acest caz, volumul bătaie nu este afectat, în schimb suprasarcina este determinată de creşterea marcată a presiunii sistolice şi diastolice şi o creştere moderată a debitului cardiac, ritmului cardiac şi a consumul de oxigen. Răspunsul presiunii arteriale în timpul ridicării de greutăţi poate atinge nivele de 320/250 mmHg. Conform legii lui Laplace, *hipertrofia concentrică apare ca răspuns la creşterea postsarcinii* şi se caracterizează prin îngroşarea pereţilor ventriculului stâng cu minimă dilatare a cavităţilor, aşa cum se întâmplă în cazul exerciţiilor izometrice (ridicatul de greutăţi sau lupte)5, 6.

Morganroth şi colegii au fost primii care au dezvăluit două forme morfologice diferite ale cordului atletului: cel determinat de antrenamentul de rezistenţă şi cel de forţă5. Atleţii care combină sportul de rezistenţă cu cel de forţă (aşa cum sunt canotajul sau ciclismul) prezintă cel mai mare grad de dilatare ventriculară stângă şi îngroşarea pereţilor ventriculari7.

Remodelarea cardiacă patologică se caracterizează atât prin creşterea fibrelor miocardice, cât şi prin modificările în structura şi metabolismul cardiac care duc în final la disfuncţie miocardică, cu creşterea mortalităţii şi morbidităţii. În remodelarea patologică sunt activate mecanisme de expresie genică diferite de cele implicate în remodelarea fiziologică, la care se adaugă suprasarcina de volum sau de presiune care determină iniţial hipertrofia miocardică ca mecanism compensator. În final, dacă aceste modificări persistă, are loc o creştere în dimensiuni a sarcomerelor prin acumulare de proteine anormale, ducând la un deficit bioenergetic cu afectare funcţională a acestora. Totodată, apar modificări la nivelul metabolismului colagenului, cu creşterea matricei extracelulare şi ţesut interstiţial în exces, ceea ce duce la dezorganizarea fibrelor musculare şi în final la *fibroza miocardică, localizată mai ales la nivel subendocardic, cu disfuncJie cardiacă regională (longitudinală)8.*

SEMNIFICAŢIA SIMPTOMELOR LA ATLEŢI

Screening-ul pre-competiţional este principala metodă de identificare a atleţilor cu boală cardiovasculară şi de prevenire a morţii subite cardiace la această categorie. Astfel, examenul clinic şi istoricul familial şi personal sunt recomandate conform *ghidurilor Bethesda de eligibilitate şi descalificare a sportivilor de performanJă* (Tabelul 1)9.

TABEL UL 1. **Screening-ul pre-competiţional la atleţi**

Istoric personal	Durere toracică/discomfort de efort Sincopă neexplicată Dispnee accentuată de efort sau neexplicată/oboseală asociată cu efortul Suflu cardiac anterior descoperit Tensiune arterială sistolică crescută
Istoric familial	Moarte prematură (subită sau neaşteptată) înainte de 50 de ani datorată bolii cardiace la ≥ I rudă Afecţiune cardiacă la rudă de gradul I la vârstă de sub 50 de ani

	Afecţiuni cardiace cunoscute la membrii familiei: cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă, sindromul de QT lung, alte canalopatii, sindrom Marfan sau aritmii clinic semnificative
Examinare fizică	Suflu cardiac Puls femural pentru excluderea coaretaţiei de aortă Semne clinice tipice pentru sindromul Marfan Tensiunea arterială brahială

SINCOPA ŞI COLAPSUL

În literatura medicală sportivă, termenul de colaps indus de exerciţiu defineşte *un episod de colaps, cu pierderea acută a tonusului muscular voluntar,* determinând *căderea atletului* care *rămâne conştient* dar cu *imposibilitatea de a merge* sau a se ridica fără ajutor, ca urmare a unei stări de slăbiciune, ameţeală şi confuzie, ce apar după terminarea unui eveniment sportiv sau atunci când antrenamentul s-a încheiat[3]. Cu toate că mecanismele de producere a colapsului indus de exerciţiu sunt plurifactoriale, acesta este în principal rezultatul unei hipotensiuni posturale tranzitorii ca urmare fie a unei întoarceri venoase scăzute la oprirea exerciţiului şi mecanismelor compensatorii autonome exagerate, fie a unui reflex neuromediat neadecvat. S-a demonstrat că apariţia colapsului la atleţii de maraton afectează 1,4% dintre cei care termină cursa[3]. Deşi acest simptom este comun, sincopa de origine cardiacă trebuie să intre în diagnosticul diferenţial.

DUREREA TORACICĂ

La atleţii *sub 35 de ani,* durerea toracică este de cele mai multe ori de origine non-cardiacă (95% cazuri[3]). Cea mai comună cauză de durere toracică este refluxul gastroesofagian, urmată de bronhospasmul indus de exerciţiu.

La atleţii *>35 de ani,* durerea toracică de origine cardiacă este mai frecventă, aproximativ 16% din cazuri, urmate de durere musculoscheletală în 36% din cazuri sau reflux gastroesofagian în 13% din cazuri. Durerea toracică cu caracter anginos apare la 30% din pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică, boala care este cea mai frecventă cauză de moarte subită cardiacă la atleţii tineri[3]. Disecţia de aortă determină durere toracică acută, intensă, şi poate fi asociată cu bicuspidie aortică, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos, abuz de cocaină sau ridicatul de greutăţi. Cauzele cardiace trebuie întotdeauna excluse, pentru a determina pacienţii la risc înalt să evite sportul şi să prevină moartea subită cardiacă.

PALPITAŢIILE

Incidenţa palpitaţiilor la atleţi variază de la 0,3% la 70%, cu etiologii variate, fiind mult mai frecvente la atleţii adulţi. *Fibrilaţia atrială* poate fi mai des întâlnită la atleţi decât în populaţia generală, îndeosebi la cei cu istoric îndelungat de participare la sporturi de rezistenţă. Mecanismele fiziopatologice de apariţie a fibrilaţiei atriale la această categorie de sportivi rămân neclare. Modificările inflamatorii, modificările electrolitice, dilatarea atrială şi fibroza, creşterea tonusului vagal şi bradicardia au fost propuse ca posibile mecanisme[3], [10].

Rolul sistemului nervos cardiac autonom în iniţierea şi menţinerea fibrilaţiei atriale a fost pe larg investigat. Fibrilaţia atrială de origine vagală a fost iniţial descrisă ca afectând predominant bărbaţii cu vârsta între 30 şi 50 de ani, apare de obicei noaptea şi, mai rar, între micul dejun şi prânz, atunci când tonusul simpatic este crescut. Totodată, apare rareori în timpul exerciţiului sau stresului emoţional, este frecvent declanşată de relaxarea post-stres şi este de obicei precedată de bradicardie.

Caracteristicile palpitaţiilor sunt extrem de importante în evaluarea atleţilor: momentul apariţiei (zi, noapte, în timpul sau după antrenament); prezenţa unui factor declanşator (consum de suplimente alimentare, alcool, droguri recreaţionale sau cafea); simptome asociate, în

special sincopa; modalitatea de debut şi/sau oprire a episodului; durata simptomelor; istoricul familial de moarte subită la rude de peste 50 de ani.

Totodată, *trebuie excluse* prin teste suplimentare *patologii cu potenţial risc de moarte subită* care se pot manifesta clinic prin palpitaţii, precum hipertiroidismul, pericardita, sindromul Wolff-Parkinson-White, cardiomiopatia hipertrofică sau sindromul de QT lung.

Atleţii cu fibrilaţie atrială asimptomatică, în absenţa bolii cardiace structurale, pot participa la orice sport competiţional, dacă se dovedeşte că îşi menţin o frecvenţă ventriculară care variază adecvat în relaţie cu nivelul de activitate, comparabilă cu cea a unui răspuns sinusal normal. Recomandările de oprire a practicării sportului de performanţă se adresează celor care au istoric de fibrilaţie atrială prost tolerată sau cu instabilitate hemodinamică, aceşti subiecţi necesitând şi medicaţie de blocare a nodului atrio-ventricular, în ciuda bradicardiei moderate din timpul ritmului sinusal [10].

DISPNEEA

Dispneea la atleţi este un simptom comun, care necesită evaluare pentru a exclude o potenţială afectare cardiacă. Evaluarea necesită *caracterizarea severităţii:* dacă este asociat cu o reducere a capacităţii de exerciţiu; dacă este episodic sau previzibil; dacă este legat de schimbări de temperatură sau umiditate; dacă se asociază cu apariţia la debut a wheezingului; dacă se asociază cu ritm cardiac înalt sau scăzut; dacă atletul are antecedente cardiace şi/sau pulmonare sau dacă are factori de risc pentru boală cardiacă ischemică.

Cauzele pulmonare de dispnee pot fi evaluate prin teste funcţionale pulmonare de repaus şi, dacă este necesar, trebuie examinate într-un cadru similar cu cel în care apar simptomele (de exemplu, fluxul respirator maxim măsurat pe terenul de fotbal). Astmul indus de exerciţiu este cea mai frecventă cauză de dispnee la atleţi, putând coexista în unele cazuri cu disfuncţia de corzi vocale. Testul cardiopulmonar poate fi util în determinarea capacităţii funcţionale în concordanţă cu vârsta.

FATIGABILITATEA

Fatigabilitatea (şi/sau *per/arman/a atletică nesatisfăcătoare)* este un simptom comun, însă nespecific. Un echilibru între aportul caloric adecvat pentru menţinerea performanţei şi obţinerea şi menţinerea unei capacităţi fizice este esenţial pentru maximizarea performanţei şi evitarea suprasolicitării şi fatigabilităţii. Când fatigabilitatea este unicul simptom, o cauză cardiacă este foarte rară.

Toate posibilele simptome ale atletului sunt descrise detaliat în Tabelul 2.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

ELECTROCARDIOGRAMA LA ATLET

Cordul atletului se poate asocia cu modificări de ritm sau de conducere, modificări morfologice ale complexului QRS sau modificări de repolarizare. Factorii care joacă un rol în apariţia acestor modificări sunt un ritm cardiac scăzut intrinsec, creşterea tonusului parasimpatic, scăderea tonusului simpatic, adaptarea structurală cardiacă la efort, precum şi repolarizarea neomogenă a ventriculilor[11]. Modificările apar cel mai frecvent la atleţii care practică sporturi de rezistenţă cu intensitate mare, aspectul ECG fiind influenţat de vârstă, sex şi rasă. Astfel, modificările ECG sunt mai puţin frecvente la femei decât la bărbaţi, în timp ce tulburările fazei de repolarizare sunt diferite la atleţii de origine africană sau afro-caraibiană faţă de cei caucazieni [12]. Inversiunea undelor T, cu unde T negative, asimetrice, precedate de supradenivelare de segment ST convexă în V1-V4, sunt mai frecvente la atleţii de origine africană sau afro-caraibiană, în timp

TABELUL 2. **Principalele simptome cu posibile etiologii şi metode de evaluare[3]**

Simptom	Metode de evaluare cardiovasculară	Posibile etiologii
Durere toracică	Electrocardiogramă Ecocardiografie Radiografie cardiopulmonară Test ECG de efort Test de stres cardiopulmonar Ecocardiografie/Scintigrafie de stres Angiografie cardiacă/aortică/pulmonară RMN cardiac Monitorizare ECG ambulatorie pe 24-48 de ore	Anomalii coronariene Bronhoconstricţie indusă de exerciţiu Boli valvulare cardiace Cardiomiopatie hipertrofică Alte cardiomiopatii: cardiomiopatie dilatativă, cardiomiopatie restrictivă, cardiomiopatie de non-compactare, displazie aritmogenă de VD Boala cardiacă ischemică Embolie pulmonară Disecţie de aortă Pericardită/Miocardită Boli congenitale cardiace Aritmii
Sincopa	Electrocardiogramă Test ECG de efort Ecocardiografie **RMN** cardiac AngioCT cardiac Monitorizare ambulatorie ECG 24-48 de ore Loop recorder implantabil	Cardiomiopatii: cardiomiopatia hipertrofică, dilatativă, restrictivă, displazia aritmogenă de VD Boli valvulare cardiace Anomalii coronariene Boli cardiace congenitale Sindrom Brugada Sindrom de QT lung Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică Tahiaritmii atriale şi ventriculare Boala cardiacă ischemică
Palpitaţii	Electrocardiogramă Monitorizare ambulatorie ECG 24-48 de ore Test ECG de efort Analize de laborator: HLG, electroliţi, TSH, metanefrine plasmatice	Extrasistole atriale sau ventriculare Tahiaritmii atriale şi ventriculare Bloc atrioventricular de grad 2 sau 3 Anemie Tulburări electrolitice Disfuncţii tiroidiene sau alte disfuncţii endocrinologice
Dispnee	Ecocardiografie Test de stres cardiopulmonar Teste funcţionale pulmonare Radiografie cardiopulmonară HLG, feritină	Anomalii coronariene Astm bronşic Bronhoconstricţie indusă de efort Boli valvulare cardiace Cardiomiopatii Boala cardiacă ischemică Embolie pulmonară Boli cardiace congenitale Anemie
Fatigabilitate	HLG, feritină, glicemie, electroliţi, TSH Ecocardiografie Test de stres cardiopulmonar	Anemie Tulburări electrolitice Disfuncţii tiroidiene Cardiomiopatii Boli valvulare cardiace Bronhoconstricţie indusă de efort

CT - computer tomografie, *ECG* - electrocardiogramă, *HLG* - hemoleucogramă, *RMN* - rezonanţă magnetică nucleară, *TSH* - thyroid stimulating hormone, *VD* - ventricul drept.

ce la cei caucazieni inversiunea undelor T este considerată anormală[13].

Societatea Europeană de Cardiologie a elaborat în 2012 ghiduri simplificate de utilizare a ECG-ului în screening-ul atleţilor[9]. Astfel, modificările ECG au fost împărţite în:

a. *modificări ECG comune, legate de antrenament:* bradicardia sinusală, blocul atrioventricular de grad 1, blocul de ramură dreaptă (BRD) incomplet, modificări de repolarizare precoce, criterii electrice de hipertrofie ventriculară stângă (HVS) izolate; deviaţie axială dreaptă sau hemibloc postero-inferior, hipertrofie ventriculară dreaptă, sindrom de preexcitaţie, bloc de ramură stângă (BRS) sau dreaptă (BRD) complet, interval QT lung sau scurt, repolarizare precoce Brugada-like.

Un consens internaţional din 2017 împarte modificările electrocardiografice la atlet în modificări normale, de graniţă şi modificări anormale, aşa cum sunt redate în Figura 1[14]. Modificările normale cuprind, pe lângă bradicardia sinusală >30 bpm şi criteriile de voltaj pentru

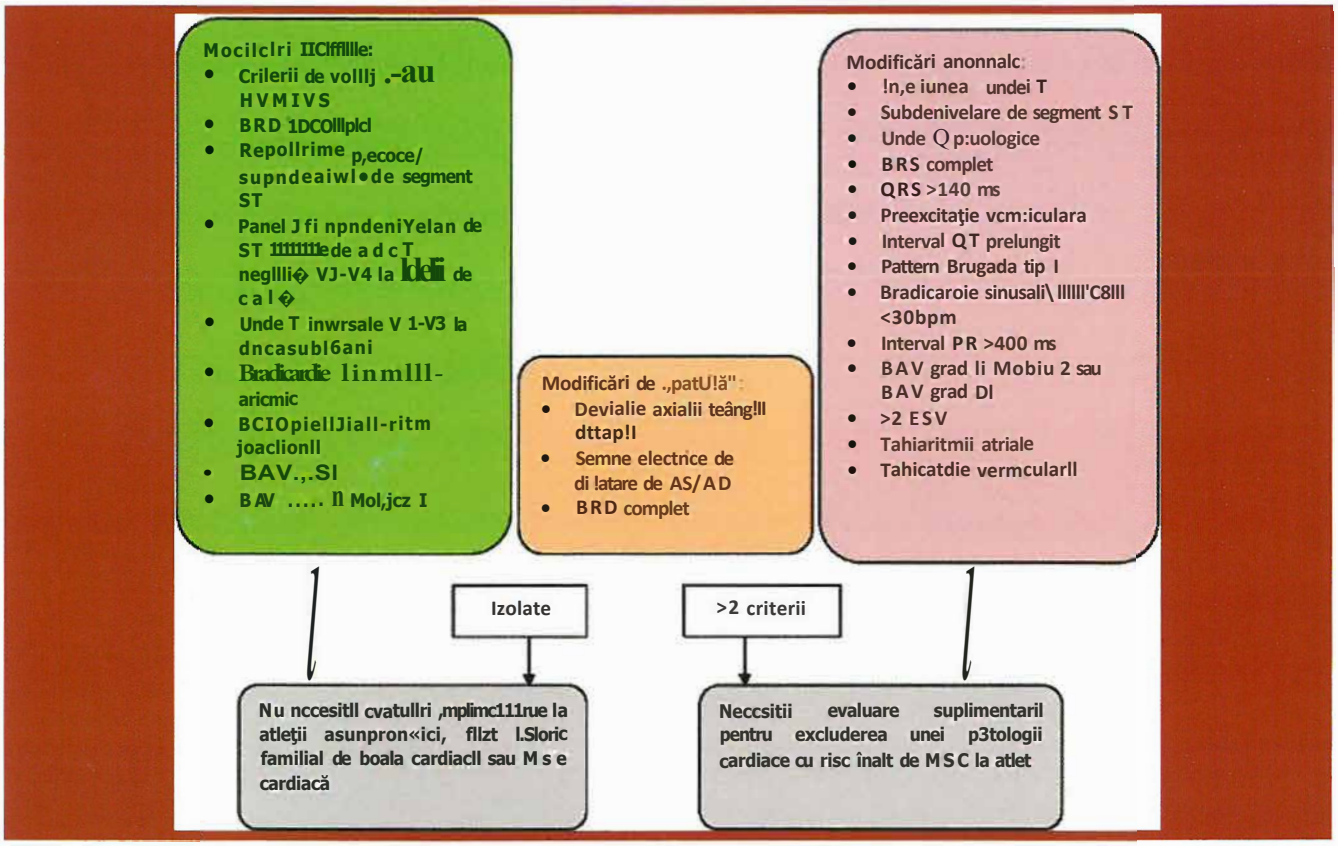


Figura 1. - Criteriile consensului internaţional 2017 de interpretare a modificărilor ECG la atlet[14, 15].

b. *modificări neobişnuite, nelegate de antrenament:* inversarea undelor T, subdenivelare de segment ST, unde Q patologice, semne electrice de dilatare a atriului stâng, deviaţie axială stângă sau hemibloc antero-superior stâng, hipertrofie ventriculară dreaptă sau hipertrofie ventriculară stângă, şi tulburare de repolarizare precoce (ascensionarea punctului J) sau supradenivelare de segment ST, modificări de tip ritm ectopic atrial sau joncţional, bloc atrio-

ventricular grad I sau de grad 2 Mobitz I, prezente la unii atleţi în repaus, cu ameliorare la efort (Figura 2).

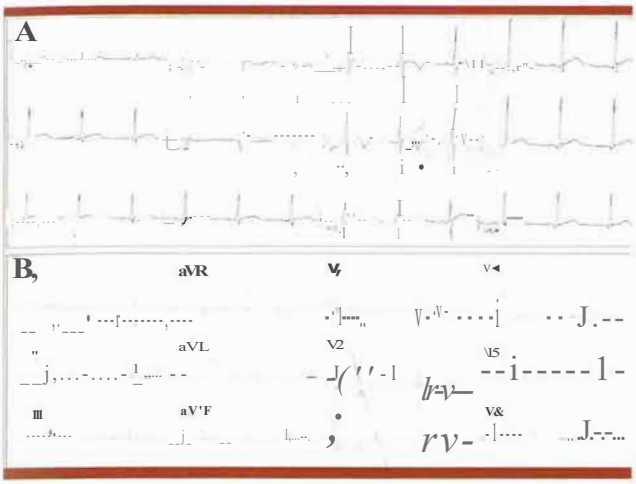


Figura 2. - *2A:* Modificări de repolarizare precore la un tânăr atlet de origine afro-americană caracterizate prin inversarea undelor T în derivaţiile precordiale drepte (săgeata îngroşată) precedate de supradenivelare de segment ST (săgeată subţire). *2B:* Inversarea undelor T la un pacient cu displazie aritmogenă de ventricul drept (DAVD) preluat cu acordul [18]

Consensul din 2017 subliniază modificările care apar la cordul atletic în funcţie de sex, rasă sau vârstă. La atleţii cu vârsta sub 16 ani pot apărea unde T negative în derivaţiile VI-V3, aşa numitul aspect de ECG „juvenil", în timp ce persistenţa undelor T negative dincolo de V2 la cei peste 16 ani sau la atleţii de origine africană necesită investigaţii suplimentare. De asemenea, existenţa undelor T negative în derivaţiile laterale (D1, aVL, V5-V6) sau inferioare (DII, DIII, aVF) necesită investigaţii şi urmărire în dinamică în cazul oricărui atlet (Figura 3)[14, 15].

Unele modificări electrocardiografice sunt considerate la graniţă şi nu reprezintă, în mod obişnuit, expresia unei patologii cardiace. Acestea sunt reprezentate de devierea axială stângă sau dreaptă, semnele electrice de dilatare atrială dreaptă sau stângă, precum şi blocul complet de ramură dreaptă. Aceste modificări, în cazul în care sunt izolate, nu necesită investigaţii suplimentare la atleţi asimptomatici, fără istoric familial de boală cardiacă sau moarte subită cardiacă (MSC), însă în cazul în care se cumulează peste două modificări, sunt necesare evaluări suplimentare pentru prevenţia MSC la atlet[16].

Modificările care sunt considerate anormale şi care impun investigaţii pentru excluderea unei patologii cardiace sunt reprezentate de: undele T negative (> 1 mm) în mai mult de două derivaţii, subdenivelarea de segment ST mai mare de 0,5 mm în mai mult de două derivaţii, undele Q patologice, blocul complet de ramură stângă, tulburările de conducere intraventriculară (QRS > 140 ms), unda epsilon, aspectul de preexcitaţie ventriculară, intervalul QT prelungit peste 470 ms la bărbaţi şi peste 480 ms la femei, sau intervalul QT scăzut sub 320 ms, modificările tip Brugada, bradicardia sinusală sub 30 bpm, intervalul PR peste 400 ms, blocul atrioventricular de grad înalt, tahiaritmiile atriale sau ventriculare. Prezenţa oricărei dintre aceste modificări impune sistarea temporară a sportului de performanţă până la completarea evaluării[15].

CORDUL ATLETULUI	INVESTIGAŢII SUPLIMENTARE
•UndeT negative in Vl•V2 la toţi adulţii atleţi •UndeTnegativein VI-V4 la atleţi cu vârsta sub 16 ani •Unde T negative in VI-V4 la atleţi de origine afro-americană •Modificăn electrice datorate **antrenamentului** **-Ascensionarea punctului J** **-Supradenivelare de segment ST**	**•Unde T negative dincolo de V4 la alleli adulţi caucazieni** **•Unde T negative în derivaţii inferioare sau laterale** **•Modificlri electrice asociate potenţial patologice** **- Subdenivelare de segment ST**

Figura 3. - Interpretarea modificărilor de repolarizare la atlet[14].

ECOCARDIOGRAFIA LA ATLET

Ecocardiografia este în continuare metoda imagistică de elecţie pentru cuantificarea hipertrofiei ventriculare stângi, prin folosirea M-mode din fereastră parasternală, cu aplicarea formulei Devereux[8]. Principala utilizare este în *diferenţierea cordului atletic de cardiomiopatia hipertrofică,* una dintre principalele cauze de moarte subită cardiacă la atleţii tineri. Au fost elaborate metode algoritmice de diferenţiere între hipertrofia „fiziologică" şi „patologică". Dilatarea ventriculară, consumul maxim de oxigen (VO2 max) peste 110% din valoarea prezisă şi reducerea hipertrofiei în cazul opririi antrenamentului sugerează hipertrofia „fiziologică" în timp ce hipertrofia asimetrică, dilatarea atriului stâng şi prezenţa criteriilor de disfuncţie diastolică sugerează cardiomiopatie hipertrofică (Figura 4)17_

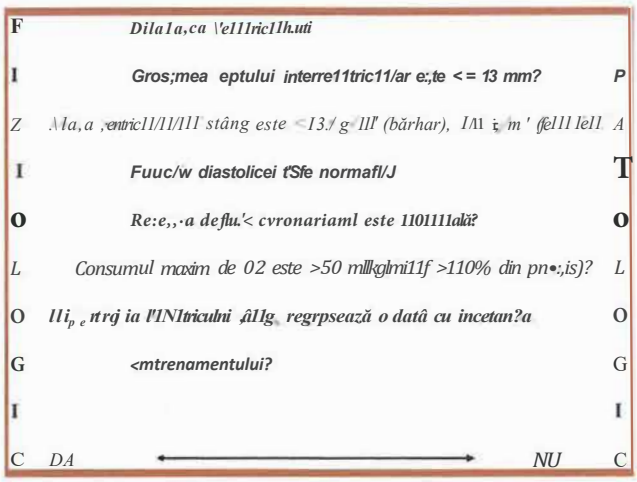


Figura 4. - Schemă pentru diferenţierea ecocardiografică a hipertrofiei ventriculare stângi patologice şi fiziologice[17].

Ecocardiografia convenţională

Grosimea peretelui ventriculului stâng este un parametru important. Majoritatea studiilor care au inclus atleţi antrenaţi au arătat că *grosimea maximă a septului interventricular este de 13 mm,* doar 2% având un sept cu grosime maximă între 13 şi 16 mm. Cu toate acestea, această zonă în care grosimea septului este *intre 13 şi 16 mm este definită ca „zona gri",* întrucât există descrise forme de cardiomiopatie hipertrofică cu hipertrofie uşoară spre moderată, care necesită investigaţii suplimentare[18].

Exerciţiul fizic susţinut determină o hipertrofie ventriculară omogenă, cu diferenţe minore, de 1-2 mm, între pereţii ventriculari, cu hipertrofie excentrică în efortul de rezistenţă şi hipertrofie concentrică în cel de forţă. Atleţii de rezistenţă, la care suprasarcina este datorată volumului mai degrabă decât presiunii, dezvoltă dilatare de cavitate de VS. În repaus, atât diametrul telesistolic, cât şi cel telediastolic sunt crescute. Diametrul telediastolic al ventriculului stâng la atlet este crescut cu 10%, depăşind 55-60 mm la 15-20% dintre atleţi, iar aproximativ 5% dintre atleţi au un diametru telediastolic de peste 60 mm, cu mult peste limita normalului[18,19]_ Atleţii de forţă dezvoltă îngroşare de sept şi perete posterior fără o creştere semnificativă a diametrului cavităţii ventriculului stâng (VS). La aceştia este importantă determinarea precisă a masei ventriculare indexate pentru a evita un fals diagnostic de hipertrofie ventriculară patologică[18].

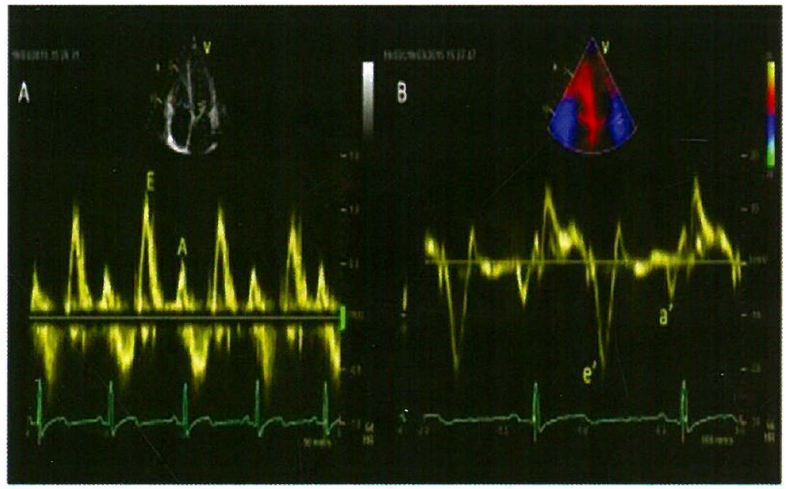
Funcţia sistolică a ventriculului stâng este determinată prin fracţia de ejecţie şi este normală la atleţi. Funcţia diastolică a ventriculului stâng este normală la atlet în repaus, dar crescută la efort pentru a asigura umplerea adecvată la un ritm cardiac crescut. Aceasta determină un patern mitral numit „supranormal", cu creşterea contribuţiei fazei diastolice precoce (unda E) şi cu un raport E/A >28, [9].

În ultimii ani au fost studiate adaptările majore structurale şi funcţionale ale cordului drept, care pot duce uneori la afectare cardiacă şi aritmii atriale şi ventriculare, generând cardiomiopatia indusă de activitatea fizică. Sportul de rezistenţă este cel mai des asociat cu remodelarea cardiacă atât a ventriculului drept (VD), cât şi a celui stâng, în timp ce sportul de forţă are minim impact asupra func-

ţiei ventriculului drept. La nivelul cordului drept atletic se înregistrează creşterea diametrului şi a grosimii pereţilor liberi, cu creşterea diametrelor tractului de intrare, fără afectarea funcţiei sistolice a VD. Funcţia sistolică normală, alături de dilatarea tractului de intrare al VD şi de lipsa trabeculelor saculare în tractul de ejecţie al VD reprezintă criteriile ecografice care exclud displazia aritmogenă de ventricul drept, o altă cauză importantă de moarte subită la atlet. În plus, diametrul venei cave inferioare este crescut, acest lucru fiind caracteristic sportului de rezistenţă[9].

Evaluări ecocardiografice seriate au demonstrat că hipertrofia datorată exerciţiului fizic susţinut regresează după întreruperea sportului, acest lucru fiind şi un criteriu de diferenţiere de hipertrofia patologică. Perioada de întrerupere trebuie să fie de minim 3 luni, independentă de durata practicării sportului, iar reduserea grosimii pereţilor este de aproximativ 2-5 mm[19].

Figura 5. - Fluxul transmitral *(4A)* şi tissue Doppler *(4B)* la un atlet de rezistenţă, evidenţiind funcţie diastolică supranormală atât la nivel global cât şi regional (preluat cu acordul [12]).



Imagistica prin Tissue Doppler

Este o tehnică ce reuşeşte măsurarea rapidă a velocităţilor miocardice de contracţie şi relaxare, precum şi timpul de activare mecanică, permiţând astfel evaluarea sincronismului ventricular. Principiul diferenţierii între hipertrofia fiziologică şi cea patologică se bazează pe faptul că la nivelul cordului există două straturi musculare morfo-funcţionale şi anume: stratul subepicardic, dispus concentric şi responsabil de funcţia radială a inimii, şi stratul subendocardic, dispus longitudinal, responsabil de funcţia în axul lung (longitudinală) a inimii[21]. Stratul subendocardic, longitudinal, este cel mai susceptibil la ischemie şi fibroză şi, în consecinţă, este primul afectat în procese patologice, aşa cum se petrece, de exemplu, în cardiomiopatia hipertrofică[22]. La atlet, *velocităţile sistolică şi diastolică la nivelul inelului mitral sunt mai mari* decât în cazul cardiomiopatiei hipertrofice, astfel că velocitatea medie sistolică a inelului mitral (S') >9 emis sau velocitatea medie diastolică a inelului (E') >9 emis sunt caracteristice cordului atletic[24] (Figura 5). În ceea ce priveşte cordul drept, *velocitatea inelului tricuspidian > 11 emis este limita de diferenţiere dintre hipertrofia fiziologică şi cea patologică.* Velocitatea diastolică precoce E' a inelului mitral bazal şi lateral este crescută la atleţi, cu raport E'/A' >1 şi cu raport *EIE'* scăzut[8, 23, 25].

Imagistica prin speckle-tracking (analiza deformării miocardice)

Este o metodă neinvazivă de evaluare a funcţiei globale sau regionale ventriculare. Metoda permite cuantificarea deformării pereţilor ventriculari în toate segmentele miocardice[26]. Deformarea miocardică la atlet a arătat

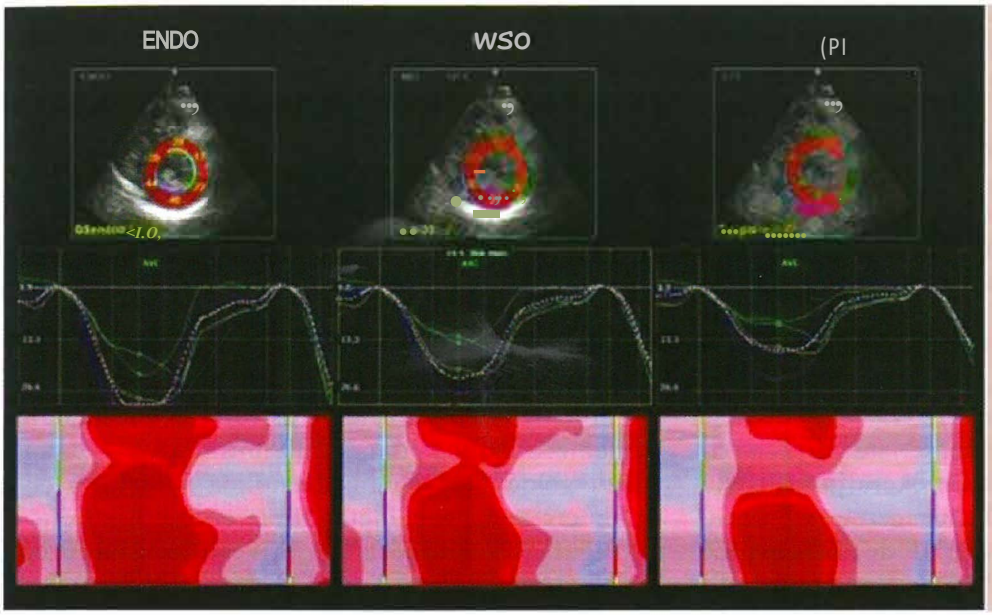


Figura 6. - Strain de VS în ax scurt la atlet de rezistenţă, care arată deformare miocardică optimă la nivelul tuturor straturilor miocardice *(EPI:* epicardic, *MESO:* mezocardic, *ENDO:* endocardic) - preluat cu acordul [18]

că deformarea radială şi circumferenţială prezintă valori mai mari (Figura 6), în timp ce deformarea longitudinală este în limite normale[27]. Reducerea deformării longitudinale dincolo de valorile normale este un semn precoce al disfuncţiei ventriculului stâng şi trebuie atent investigată, cu atât mai mult cu cât se asociază cu hipertrofie ventriculară[20,25]. În timp ce ecocardiografia convenţională nu poate face de multe ori deosebirea între cordul atletului de rezistenţă (alergător) sau de forţă (halterofil), analiza prin speckle tracking arată „patern"-uri diferite de deformare miocardică: deformarea radială globală este similară, deformarea longitudinală globală este mai scăzută la atleţii de rezistenţă, în timp ce cea circumferenţială globală este mai scăzută la atleţii de forţă[24, 28].

IMAGISTICA PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ CARDIACĂ

Evaluarea cardiacă prin rezonanţă magnetică cardiacă permite o mai bună determinare a morfologiei şi funcţiei cardiace, precum şi caracterizarea tisulară prin secvenţe imagistice T2 în cazul edemului acut sau a captării de gadolinium în cazul fibrozei difuze sau focale. Rezonanţa magnetică nucleară (RM) cardiacă ar putea deveni standardul de aur în evaluarea funcţiei cardiace în timpul exerciţiului, aceasta reprezentând o metodă diagnostică mai sensibilă în excluderea condiţiilor patologice, în special în cazul atleţilor fără modificări ECG sau cu ecocardiografie convenţională normală. Cu toate acestea, rămâne o metodă scumpă şi cu disponibilitate limitată, ceea ce o face puţin potrivită în screeningul de bază al atletului[29, 30].

Rezonanţa magnetică nucleară cardiacă este utilizată îndeosebi în cazul sportivilor de performanţă la care metodele convenţionale determină valori ale grosimii pereţilor ventriculari în „zona gri", pentru diagnosticul diferenţial al cardiomiopatiei hipertrofice. În acest caz, RM cardiacă determină grosimea pereţilor prin măsurători de rezoluţie înaltă, identifică prezenţa hipertrofiei VS în zone localizate, precum peretele anterior liber, septul posterior şi apexul. La atlet, post-injectare de gadolinium, nu se regăsesc zone de fibroză sau cicatrici miocardice, aşa cum se întâmplă la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică [17].

Rezonanţa magnetică nucleară cardiacă se foloseşte şi pentru diagnosticul diferenţial între cordul atletic şi displazia aritmogenă de ventricul drept, condiţie genetică asociată cu înlocuirea peretelui liber al ventriculului drept cu fibroză şi ţesut adipos. La sportivi, dilatarea VD se asociază cu dilatarea VS, modificările izolate de VD ridicând suspiciunea unei patologii subiacente. În plus, infiltrarea grăsoasă a ţesutului cardiac sau fixarea de gadolinium sunt uşor de identificat prin RM, fiind considerate anormale la atlet[17, 28].

ALTE METODE PARACLINICE

Ecocardiografia 3D oferă posibilitatea de a evalua anatomia cardiacă, funcţia ventriculară, afectarea valvulară, precum şi cuantificarea volumelor VS la un nivel comparabil cu RMC. Spre deosebire de aceasta, ecocardiografia 3D este mai fiabilă, mai ieftină şi aplicabilă unei populaţii mai largi de atleţi[2].

Testul de stres ECG relevă o capacitate de efort crescută cu recuperare rapidă a ritmului cardiac în faza de repaus. Răspunsul ritmului cardiac este mai lent decât în populaţia sedentară, dar răspunsul maximal este acelaşi. Modificările de repolarizare precoce, presupuse a fi legate de un tonus simpatic redus în repaus, precum şi undele T inversate sunt de obicei „normalizate" în cadrul testului de stres ECG. Răspunsul tensional este normal, ceea ce ar putea fi un criteriu de diferenţiere cu cardiomiopatia hipertrofică[11].

Testul de stres cardiopulmonar este o altă metodă de diferenţiere a hipertrofiei fiziologice de cea patologică, folosită în cazul în care sportivul, din motive legate de carieră, nu doreşte să întrerupă activitatea fizică. În acest caz, consumul maxim de 0_2 (Vo2 max) în cazul cardiomiopatiei hipertrofice este în jur de 30 ml/kg/min, în timp ce la atleţi atinge 70 ml/kg/min[2].

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) este utilizată pentru evaluarea rezervei de flux coronarian. Cu toate acestea, rezerva de flux coronarian poate fi evaluată mult mai simplu şi mai ieftin prin ecocardiografie transtoracică cu injectare de adenozină şi atunci PET-CT este rareori folosit[11].

Monitorizarea Holter ECG/48 sau 72 de ore este importantă în detectarea unor aritmii ventriculare sau supraventriculare, fiind cunoscut faptul că fibrilaţia atrială este întâlnită cu o frecvenţă mai crescută la atleţii de anduranţă de vârstă medie. Totodată, s-a arătat că prezenţa extrasistolelor ventriculare sub 2000/24 de ore este benignă la atletul asimptomatic, însă determină un risc crescut de moarte subită şi afectare cardiacă dacă numărul acestora depăşeşte 2000/24 de ore. Astfel, monitorizarea Holter ECG de lungă durată nu este recomandată ca investigaţie de primă linie la atletul asimptomatic, însă un rezultat anormal poate conduce la o supraveghere clinică sporită şi investigaţii paraclinice suplimentare.

RISCUL DE MOARTE SUBITĂ CARDIACĂ LA ATLET

GENERALITĂŢI

Moartea subită cardiacă este relativ rară la atleţi, cu o frecvenţă de aproximativ 1/200.000 de atleţi tineri, fiind, de obicei, asociată cu boli cardiace congenitale sau boli genetice, aproximativ 16% dintre cei cu istoric de moarte subită având istoric pozitiv familiaJ[29].

Cele mai frecvente cauze de MSC la atlet sunt prezentate în Tabelul 3[29]. La atletul *sub 35 de ani,* predomină bolile cardiace genetice, precum cardiomiopatia hipertrofică sau anomaliile de origine ale arterelor coronare. La cei cu vârsta *peste 35 de ani,* cea mai frecventă cauză de MSC este reprezentată de boala coronariană aterosclerotică (80% din decese)[30]. De asemenea, MSC se întâlneşte mai frecvent la bărbaţi, fiind descrişi mai mulţi factori implicaţi în diferenţa legată de sex, printre care se numără rata de participare mai redusă a femeilor la nivel competiţional, precum şi prevalen-

ţa mai scăzută a anomaliilor cardiace posibil incriminate ca etiologie a MSC la femeie.

TABELUL 3. - **Cauze de MSC la atlet**

Cauze congenitale/genetice	
Cord structural anormal	*Cord structural normal*
Cardiomiopatie hipertrofică	Sindrom de QT lung congenital
Cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept	Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică
Cardiomiopatie dilatativă	Sindrom WPW sau alte tulburări de căi accesorii
Alte cardiomiopatii (ex.: cardiomiopatia de noncompactare a VS)	Sindrom Brugada
Anomalii congenitale ale originii arterelor coronare	Alte canalopatii
Aortopatii (sindrom Marfan, anevrismul/disecţia de aortă ascendentă)	
Boli valvulare (stenoza aortică congenitală, prolaps de valvă mitrală)	
Dobândite	
Cord structural anormal	*Cord structural normal*
Boala arterială coronariană aterosclerotică	Commotio cordis
Boala Kawasaki	Interval QT lung dobândit (indus de medicamente)
Miocardita	Ingestie de alte substanţe sau factori de mediu (ex.: hipo-/hipertermie)

În ultimele trei decenii, este descrisă o creştere a numărului de atleţi de origine afroamericană, la care incidenţa MSC este mai crescută, de 5,6/100.000 pe an la nivelul SUA. Cardiomiopatia a fost descrisă drept cauză principală a MSC la această categorie de atleţi3°.

Decesul subit apare predominant la anumite tipuri de sporturi. În SUA este descrisă o incidenţă mai mare în rândul baschetului şi fotbalului american, în timp ce în Europa apare predominant în cazul fotbalului. Extrapolând, se poate spune că indivizii care participă la sporturi cu dinamică mare şi intensitate izometrică scăzută sunt la risc mai ridicat de deces prin MSC3.

Întrucât de cele mai multe ori afecţiunile care determină MSC sunt asimptomatice, este important un screening eficient pentru detectarea unor posibile afecţiuni cu risc ridicat de MSC, recomandat de Societatea Europeană de Cardiologie, dar şi de American Heart Association şi de Comitetul Olimpic Internaţional3, 29_

În caz de suspiciune de patologie cu risc crescut de MSC la sportiv, este esenţială evaluarea corectă a istoricului medical (istoricul de durere toracică, dispnee, sincopă sau scăderea performanţei competiţionale, istoricul familial de moarte subită, boli cardiovasculare la membri din familie tineri sau condiţii ce necesită restricţia activităţii fizice), precum şi examenul fizic complet, centrat pe aparatul cardiovascular. Următorul pas este efectuarea electrocardiogramei în 12 derivaţii şi a ecocardiografiei. În funcţie de rezultatele acestora se pot continua investigaţiile cu rezonanţă magnetică nucleară cardiacă, test de stres, monitorizare ambulatorie a ritmului cardiac sau testare genetică.

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Cardiomiopatia hipertrofică este o afecţiune miocardică primară, cu transmitere autozomal dominantă, a cărei prevalenţă raportată este de 0,2% în populaţia generală şi între 0,07-0,08% la atleţi. Aceasta se caracterizează prin hipertrofie ventriculară stângă patologică. Moartea subită cardiacă datorată tahicardiei ventriculare/fibrilaţiei ventriculare este adesea prima manifestare clinică, fiind comună în sporturi de tip „start-stop", aşa cum sunt fotbal, rugby sau baschet, dar rară în sporturile de anduranţă precum ciclism, alergat sau canotaj. Acest fapt se datorează probabil ipotezei conform căreia combinaţia hipertrofiei miocar-

dice cu alterarea relaxării miocardice, ischemia şi obstrucţia dinamică în tractul de ejecţie al ventriculului stâng împiedică creşterea volumului bătaie pentru perioade lungi, astfel încât subiecţii cu cardiomiopatie hipertrofică sunt eliminaţi de obicei din competiţiile sportive de anduranţă[17, 29].

Diagnosticul de CMH se pune, de cele mai multe ori, prin ECG şi ecocardiografie, peste 90% din pacienţi având electrocardiograma de repaus anormală. Ecocardiografia este considerată „gold standard" de diagnostic al CMH, în timp ce RMN cardiac are avantajul definirii superioare a îngroşării pereţilor VS, în special în cazul în care grosimea peretelui se află în „zona gri" (13-15 mm), şi a prezenţei captării tardive de gadolinium18. Criteriile clinice de diferenţiere a cardiomiopatiei hipertofice de cordul atletului sunt prezentate în Tabelul 4.

TABELUL 4. - **Criterii clinice de diferenţiere a CMH de cordul atletului[17]•**

CMH	Modificări	Cordul atletului
+	Patern focal al HVS	-
+	Diametru VS <45 mm	-
+	Modificări anormale ECG	-
+	Umplere anormală a VS	-
+	Istoric familial de CMH	-
-	Scăderea îngroşării după oprirea efortului fizic	+
-	Consumul maxim de 02 >110% din cel prezis	+
+	Captare tardivă de gadolinium	-

CMH - cardiomiopatie hipertrofică, ECG - electrocardiogramă, HVS - hipertrofie ventriculară stângă, VS - ventricul stâng

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ DE VENTRICUL DREPT

Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept este o patologie genetică determinată de mutaţii în genele care codifică proteine desmozomale cardiace, având o prevalenţă de 1/1 000 în populaţia generală[30]. Mecanismele apariţiei MSC sunt complexe, întinderea miocardică şi detaşarea miocitelor în timpul exerciţiului fizic fiind descrise drept cauze de aritmie ventriculară şi MSC. Există focare de miocardită care duc la progresia înlocuirii miocardului cu ţesut fibro-grăsos şi apariţia tahicardiei ventriculare/fibrilaţiei ventriculare (TV/FV).

Macroscopic, aceşti pacienţi prezintă dilatare de VD, disfuncţie de VD şi formare de anevrisme, exacerbate de activitatea sportivă. Diagnosticul se bazează pe criteriile consensului din 2010, care includ simptome, istoric familial, modificări electrocardiografice de repaus sau la monitorizarea ambulatorie, modificări ecocardiografice sau la RM şi caracterizarea ţesutului miocardic[29].

Electrocardiograma prezintă modificări la aproximativ 80% dintre pacienţi, reprezentate de prelungirea duratei intervalului QRS >110 ms, unde T negative în V1-V3 sau dincolo de V3, în absenţa blocului de ramură dreaptă şi la subiecţi cu vârsta >14 ani sau prezenţa potenţialelor tardive. Unda epsilon se întâlneşte frecvent. De asemenea, se pot întâlni frecvent aritmii, extrasistole ventriculare sau episoade de tahicardie ventriculară nesusţinută, cu morfologie de BRS[30].

Factorii de risc pentru MSC la pacienţii cu cardiomiopatie aritmogenă de VD sunt stopul cardiac resuscitat în antecedente, sincopa neexplicată, TV cu degradare hemodinamică şi boli cardiace structurale extensive ce cuprind VS; existenţa acestor criterii necesită luarea în considerare a implantării profilactice de defibrilator implantabil (ICD)29.

CARDIOMIOPATIA PRIN NONCOMPACTARE A VS

Se caracterizează prin trabeculaţie crescută la nivelul VS, cu un strat compact subepicardic şi un strat mai gros, hipertrabeculat, noncompact, cel mai util criteriu ecocardiografic de diagnostic fiind raportul de 2:1 între cele

două straturi. Datorită rezoluţiei înalte, rezonanţa magnetică nucleară cardiacă este superioară ecocardiografiei în diagnosticul de certitudine. Remodelarea fiziologică a cordului atletic poate prezenta trabeculare excesivă a VS , astfel că există riscul unui diagnostic fals pozitiv la un sportiv. Atleţilor care prezintă acest tip de remodelare cu trabeculare excesivă, dar care nu prezintă istoric familial de cardiomiopatii, disfuncţie de VS, aritmii, li se poate permite participarea la sporturi, dar vor fi urmăriţi anuaJ[17].

ANOMALII ELECTRICE CARDIACE

Sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW). Prevalenţa sindromului WPW la atleţi este similară cu cea din populaţia generală (O, 1-0,3%)[29]. Caracteristicile electrocardiografice ale sindromului WPW sunt reprezentate de prezenţa undei delta, intervalul PR scurt, creşterea duratei intervalului QRS. Majoritatea atleţilor sunt asimptomatici, însă unii pot prezenta palpitaţii recurente. Riscul de MSC este mai mare la cei care asociază fibrilaţie atrială (de aproximativ 4%), prin conducerea rapidă anterogradă prin fasciculul accesor, ducând la fibrilaţie ventriculară. De aceea, cunoaşterea caracteristicilor electrice ale fasciculului accesor prin studiu electrofiziologie este esenţială la aceşti subiecţi, pentru stabilirea riscului de MSC. Ghidurile actuale recomandă ca doar adolescenţii cu fascicul accesor de risc înalt să efectueze ablaţia cu cateter, în schimb la adulţi este necesară ablaţia curativă a fasciculului accesor, permiţându-i sportivului întoarcerea la competiţii la 3 luni de la procedură[29].

Sindromul de QT lung congenital. Sindromul de QT lung (SQLT) cuprinde un grup de canalopatii ionice ereditare cu o prevalenţă de 1 la 2000 până la 5000 în populaţia generală, incidenţa acestuia la atlet fiind de cca. 2%. Au fost identificate 12 gene răspunzătoare de acest sindrom, însă în peste 70% din cazuri este vorba de mutaţiile canalelor de sodiu şi potasiu, împărţind acest sindrom în trei tipuri principale: mutaţia prin *pierderea funcfiei canalelor de potasiu* h_s (SQTL tip 1), *canalelor de potasiu IKr* (SQTL tip 2), sau mutaţia prin *creşterea funcţiei canalelor de sodiu* $!_{Na}$ (SQLT tip 3). Modificările de repolarizare sunt cele care determină TV polimorfă sau FV[29].

Subiecţii pot prezenta presincopă, sincopă, palpitaţii sau MSC, însă diagnosticul de sindrom de QT lung la sportivi poate fi dificil, pe de-o parte datorită prelungirii intervalului QT la această categorie faţă de populaţia sedentară şi, pe de-altă parte, datorită unor factori care pot duce la creşterea intervalului QT şi care trebuie excluşi (tulburări electrolitice asociate exerciţiului fizic sau medicamente care prelungesc intervalul QT, cum sunt diureticele). Atunci când intervalul QTc este peste 440 ms la bărbat sau 460 ms la femeie, trebuie suspicionat sindrom de QT lung. Criteriile de risc înalt sunt intervalul QTc >500 ms şi genotipul SQLT2 la adolescent sau femeie. Testul de efort poate fi util la aceşti pacienţi, arătând prelungirea intervalului QT în perioada de recuperare, un interval QT_c >480 ms în al patrulea minut de recuperare fiind propus ca un nou criteriu de risc, cu specificitate de 100% în identificarea indivizilor cu SQTL tip I sau 21, [29].

Atleţii cu SQTL confirmat pot primi tratament medicamentos cu beta-blocante, cum ar fi propranolol sau nadolol. La cei care au istoric de SCR resuscitat, sincope recurente şi TV polimorfă trebuie luată în considerare implantarea de ICD în prevenţie secundară[29].

Sindromul Brugada. Sindromul Brugada este o canalopatie de sodiu autozomal dominantă cu o incidenţă de 1:2000 până la 1:5000 de indivizi, care se caracterizează electric prin bloc de ramură dreaptă incomplet, asociat cu supradenivelare de segment ST. Atleţii cu această patologie sunt predispuşi la aritmii datorită tonusului vagal crescut în repaus şi datorită potenţialei vulnerabilităţi în perioada post-exerciţiu. La atleţii asimptomatici cu sindrom Brugada confirmat se recomandă efec-

tuarea unui test ECG de efort maximal pentru posibila evidenţiere a unei supradenivelări de segment ST sau a aritmiilor în primele 4 minute de recuperare. Dacă acestea nu sunt prezente, atletul nu are restricţii competiţionale, însă se recomandă evitarea deshidratării, asocierii exerciţiului fizic de anduranţă cu hipertermia, precum şi a medicamentelor de risc. Atleţii care au prezentat un episod de stop cardiac resuscitat, aritmii ventriculare sau sincopă au recomandare de implantare de ICD şi nu li se permite participarea la competiţii[29].

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (TCVP). TCVP este asociată unor mutaţii la nivelul receptorului rianodinei, calsequestrinei sau proteinei ankyrinaB ce predispun la TV mediată adrenergic şi sincope recurente provocate de efort sau stres emoţional. Electrocardiograma de repaus nu prezintă modificări notabile, însă testul de efort poate provoca extrasistole ventriculare multifocale sau TV bidirecţională. Fiind indusă de efort, este interzis orice tip de sport competiţional. Se recomandă tratament medicamentos cu beta-blocante sau poate fi luată în considerare implantarea de ICD la cei care se menţin asimptomatici [1, 29].

ANOMALII CARDIACE STRUCTURALE

Sindromul Marfan este o boală de ţesut conjunctiv cu transmitere autozomal dominantă, determinată de mutaţii în gena care codează fibrilina. Este legată de aproximativ 3% din MSC induse de efort la tinerii atleţi, fiind caracterizată de anomalii scheletice, cardiace sau oculare. Principala cauză de deces la atletul tânăr este reprezentată de dilatarea, disecţia şi ruptura aortei ascendente. Subiecţilor atletici cu sindrom Marfan le este interzisă participarea la sporturi izometrice sau izotonice de intensitate moderată sau crescută, iar celor cu dilatare de rădăcină aortică de peste 40 mm le sunt recomandate beta-blocante[29].

Prolapsul de valvă mitrală (PVM) afectează 3-5% din populaţia generală. Cei mai mulţi subiecţi sunt asimptomatici, însă au fost raportate cazuri de tahicardie ventriculară fără mecanism suficient precizat. Atleţii cu PVM pot continua activitatea sportivă, cu excepţia celor care prezintă sincopă neexplicată, istoric familial de moarte subită, aritmii complexe ventriculare sau supraventriculare, interval QT prelungit, regurgitare mitrală severă sau asociere cu sindrom Marfan, cărora le este interzisă participarea la sporturi competiţionale[29].

Stenoza aortică prin bicuspidie aortică este o cauză rară dar documentată de MSC la tânărul atlet şi este asociată cu modificări ale ţesutului conjunctiv care afectează atât valva aortică cât şi aorta, ducând la dilatarea acesteia şi formarea de anevrisme. Atleţii cu stenoză aortică uşoară pot participa la sporturi dinamice sau statice, de intensitate uşoară spre moderată, doar dacă sunt asimptomatici şi fără aritmie documentată, cu funcţie sistolică VS conservată în repaus şi în timpul ecocardiografiei de stres[29].

În concluzie, exerciţiul fizic oferă numeroase beneficii legate de sănătate pentru majoritatea subiecţilor, dar poate fi un declanşator pentru decese de cauză aritmică la o mică parte din populaţie care prezintă un substrat patologic. Evaluarea cordului atletic este complexă şi provocatoare, fiind necesară diferenţierea între modificările fiziologice, normale ale atletului de modificările patologice din diferite boli cardiovasculare. Adesea, diagnosticul bolilor cardiovasculare ale atletului necesită un management adecvat, inclusiv restricţii de participare la sporturi competiţionale[3, 30].

Evaluarea riscului de moarte subită şi screeningul pre-competiţional sunt obligatorii, putând fi făcute de către medicul de medicină sportivă sau de către medicul cardiolog cu experienţă în evaluarea sportivilor, capabil să recunoască posibile condiţii cu risc de moarte subită cardiacă. Tehnicile de imagistică sunt importante în diagnosticul bolilor cardiovasculare la atlet, însă ele trebuie să fie integrate cu istoricul medical, vârsta şi sexul subiectului, modificările ECG şi analizele genetice[30].

BIBLIOGRAFIE

I. Ginghină Carmen, Mic tratat de Cardiologie, ediţia a II-a. Editura Academiei Române 2017, 1033-104.
2. David Oakley. The athlete's heart. Heart 2001;86: 722-726.
3. Lawless CE et al. Protecting the Heart of the American Athlete, Journal of the American college of Cardiology 20 I4; 64(20):2146-71.
4. Elison G. M., et al, Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms, Heart 2012; 98:5-10.
5. Mihl C., et al, Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strenght and endurance athletes, Netherlands Heart Journal 2008; 16(4):129-133.
6. Weeks K.L., McMullen J.R., The Athlete's Heart vs the Failing Heart: Can Signaling Explain the Two Distinct Outcomes?, Physiology 2011;26:97-105.
7. Pluim 8.M., et al, The Athlete's Heart A Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function, Circulation 1999;100:336-344.
8. Florescu M., Vinereanu D., How to differentiate athlete's heart from pathological cardiac hypertrophy, Maedica- A Journal of Clinica! Medicine 2006; I(3): 19-26.
9. Sedehi D and Ashley E.A., Defining the Limits of Athlete's Heart: Implications for Screening in Diverse Populations, Circulation 20 IQ 121: 1066-1068.
10. Calvo N., et al, Atrial Fibrillation and atrial flutter in athletes, British Journal of Sports Medicine 2012;46: 37-43.
11. Fagard R., Education in Heart, General Cardiology, Athlete's Heart, Heart 2003 ;89: 1455-146 I.
12. Corrado D, et al, 12-lead ECG in the athlete: physiological versus pathological abnormalities, British Journal of Sports Medicine 2009;43(9): 669-76.
13. Keith G., et al, The endurance athletes heart: acute stress and chronic adaptation, British Journal of Sports Medicine 2012;46: 29-36.
14. Papadakis M., T wave inversion on the athlete's ECG: distinguishing benign from potentially fatal, ESC 2018 Congress, Munich.
15. Sharma S et al, International 2017 Criteria, European Heart Journal 20 I7;39(16): 1466-1480.
16. Di Paolo F.M., et al, The Athlete's Heart in Adolescent Africans, An Electrocardiographic and Echocardiographic Study, Journal of the American College of Cardiology 2011 ;72(5): 275-281.
17. Rowin E., Maron S.M., Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Athletes with Heart Disease, Expert Analysis 2016.
18. Antonello D'Andrea, et al, The role of new echocardiographic techniques in athlete's heart, FIOOO Research 2015; 4: 289.
19. Mitchell ARJ, et al, Deconditioning the athletic heart, British Medical Journal of Case Reports 2013; bcr2013200556.
20. Stefani L., et al, Two-dimensional tracking and TOI are consistent methods for evaluating myocardial longitudinal peak strain în left and right ventricle basal segments in athletes, Cardiovascular Ultrasound 2007, 5:7.
21. Santos Moro A., et al, Doppler echocardiography in athletes from different sports, Medical Science Monitor 2013; 19: 187-193.
22. Florescu M., et al, "Supranormal" Cardiac Function in Athletes Related to Better Arterial and Endothelial Function, Echocardiography 2010, 27(6):659-67.
23. Vinereanu D, el al, Left ventricular long-axis diastolic function is augmented in the hearts of endurance-trained compared with strength-trained athletes. Clinica! Science (London) 2002; J03(3):249-57.
24. Vinereanu D, et al, Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. American Journal of Cardiology 200 I;88(I):53-8.
25. Charfeddine S., et al, Echocardiographic analysis of the left ventricular function in young athletes: a focus on speckle tracking imaging, Pan African Medical Journal 2016;25: 171.
26. Galanti G., et al, Left ventricular remodeling and the athlete's heart, irrespective of quality load trammg, Cardiovascular Ultrasound 2016;14:46.
27. La Gerche A., et al, Cardiac Imaging and Stress Testing Asymptomatic Athletes to Identify Those at Risk of Sudden Cardiac Death,

JACC: Cardiovascular Imaging 2013; 6(9):993-1007.
28. De Castro S., et al, Remodelling of the left ventricle în athlete's heart: a three dimensional echocardiographic and magnetic resonance imaging study, Heart 2006;92:975-976.
29. Chandra N., et al, Sudden Cardiac Death în Young Athletes, Practicai Challenges and Diagnostic Dilemmas, Journal of American College of Cardiology 2013; 61(10):1027-40.
30. Papadakis M., et al, Sudden cardiac death in athletes, European Cardiology Review 2015; 10(1):48-53.

CAPITOLUL

45

Determinări cardiovasculare în bolile endocrine şi hematologice

DETERMINĂRI CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE ENDOCRINE 917
- **Modificări semiologice cardiovasculare în endocrinopatii** 917
  - Modificări de volum cardiac 917
  - Modificări de ritm cardiac 918
  - Modificări ale tensiunii arteriale 918
- **Determinări cardiovasculare în bolile endocrine** 91 9
  - În bolile hipofizare 919
  - În bolile tiroidiene 920
  - În bolile suprarenale 922
  - În bolile paratiroidiene 925
  - Induse de variaţii ale concentraţiei plasmatice ale hormonilor sexuali 926
- **Bibliografie** 927

DETERMJNĂRI CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE HEMATOLOGICE 927
- **În anemii** 927
- **În limfoame maligne şi leucemii cronice** . 930
- **În leucemii acute** 931
- **În policitemii** 932
- **În gamapatii monoclonale** 932
- **În sindroame protrombotice** 933
- **Bibliografie** 936

Hormonii acţionează asupra tuturor aparatelor şi sistemelor, inclusiv asupra aparatului cardiovascular, motiv pentru care majoritatea afecţiunilor endocrine se însoţesc de manifestări cardiovasculare, care pot fi extrem de variate, de la tulburări de ritm şi ischemie miocardică la hipertensiune arterială. Tulburările cardiovasculare pot fi consecinţa unui cumul de mecanisme sau a unui factor declanşator, iar intensitatea atingerii cardiace şi vasculare poate fi variabilă de la modificarea adaptativă, funcţională, la modificarea organică, lezională[1]. Tulburările funcţionale sunt reversibile, odată cu remisia sau vindecarea bolii endocrine (cum este cazul hipertiroidiei sau feocromocitomului), dar modificarea cardiovasculară poate îmbrăca o evoluţie cronică în cazul afecţi1;;1nilor de tipul acromegaliei sau bolii Cushing. In general, în stadii avansate ale afecţiunii endocrine şi în lipsa terapiei specifice, evoluţia atingerii cardiace este spre insuficienţă cardiacă, ceea ce contribuie la agravarea prognosticului bolii de bază.

Practic, toate componentele semiologice cardiace şi vasculare pot fi influenţate în bolile endocrine; astfel, se pot înregistra modificări de volum sau de dinamică cardică, modificări de ritm cardiac sau de tensiune arterială[2].

MODIFICĂRI SEMIOLOGICE CARDIOVASCULARE ÎN ENDOCRINOPATII

MODIFICĂRI DE VOLUM CARDIAC

Cordul mic *(cardiomicria)* se întâlneşte în: *Nanismul hipofizar,* datorită insuficienţei de secreţie de hormon de creştere; cardiomi-

cria este în armonie cu restul dezvoltării individului, microvisceria fiind o caracteristică a nanicului.

Boala Addison sau *insuficienţa hipofizară,* datorită deficitului proteic şi hipovolemiei; la aceşti pacienţi se descrie cordul „în picătură".

Cordul mare *(cardiomegalia)* apare în:

Acromegalie - cardiomegalia se datorează hiperplaziei şi hipertrofiei miocitelor, efectul hipertrofic al hormonului de creştere (GH) înregistrându-se la nivelul tuturor ţesuturilor şi organelor (visceromegalie); de multe ori, cordul ajunge la dimensiunile cordului bovin.

Mixedemul (insuficienţa tiroidiană severă), prin modificările induse de deficitul hormonilor tiroidieni, generează mărirea importantă de volum a cordului; la aceasta contribuie: infiltrarea mucopolizaharidică a miocardului, hipotonia şi distensia miocitelor, precum şl pericardita mixedematoasă.

MODIFICĂRI DE RITM CARDIAC

Ritmul cardiac accelerat apare în următoarele boli endocrine:

Tireotoxicoză - ca urmare a efectului catecolaminic direct şi accentuat de hormonii tiroidieni; tahicardia este un semn constant în hipertiroidie.

Feocromocitom - tulburările de ritm cardiac sunt consecinţa descărcărilor de catecolamine din tumoră, ca atare apar în accese, fie ca tahicardie sinusală, extrasistole, fie ca fibrilaţie sau tahicardie paroxistică supraventriculară; tahicardia ventriculară poate, de asemenea apărea în cursul crizelor paroxistice din feocromocitom.

Toate bolile endocrine care se însoţesc de *crize de hipoglicemie* şi, implicit, de descărcări catecolaminice, pot fi însoţite de tahiaritmii episodice: insuficienţa hipofizară, insuficienţa tiroidiană şi corticosuprarenală, obezitatea, insulinomul.

Hipocalcemia, rezultat al hipoparatiroidismului, determină de asemenenea tahicardie sinusală; în criza de tetanie acută pot apărea crize de tahicardie paroxistică supraventriculară sau fibrilaţie atrială.

Tulburările perimenopauzale, aşa numitele valuri de căldură sau bufeuri, se însoţesc de tahicardie sinusală, extrasistole, crize de fibrilaţie atrială, ca rezultat al distoniei vegetative induse de modificările concentraţiei hormonilor sexuali.

Ritmul cardiac lent, datorat tulburărilor de excitabilitate sau conductibilitate, apare în următoarele boli endocrine:

Insuficienţa hipofizară - poate asocia bradicardie din cauza hipotiroidiei pe care o implică.

insuficienţa tiroidiană (hipotiroidia) - se caracterizează prin bradicardie şi tulburări de conducere, consecinţă a hipotoniei simpatice, datorită lipsei efectului permisiv al hormonilor tiroidieni asupra catecolaminelor.

Insuficienţa corticosuprarenală cronică primară (boala Addison), prin hiperkalemia indusă de lipsa de hormoni gluco- şi mineralocorticoizi poate să se însoţească de oprire cardiacă.

Acromegalia poate asocia bradicardie datorită tulburărilor de excitabilitate cardiacă în contextul modificărilor de tip hipertrofic ale fibrei miocardice.

MODIFICĂRI ALE TENSIUNII ARTERIALE

Hipotensiunea arterială apare, de obicei, în bolile endocrine caracterizate prin deficit de hormoni mineralo- şi glucocorticoizi, dar şi în alte situaţii;

În *boala Addison,* hipotensiunea arterială sistolo-diastolică este un semn constant al bolii, iar în cursul crizei addisoniene valorile tensionale se prăbuşesc până la colaps. Principalele cauze ale hipotensiunii arteriale în boala Addison sunt legate de deficitul de hormoni corticosteroizi, ceea ce determină hipovolemie datorită pierderilor de apă şi electroliţi şi afectarea cardiacă prin epuizarea rezervelor energodinamice şi, ca urmare, a tulburărilor electrolitice ce caracterizează această afecţiune.

Orice cauză de hipoaldosteronism duce la apariţia hipotensiunii arteriale.

În *insuficienţa tiroidiană,* tensiunea arterială sistolică este scăzută (datorită scăderii debitului cardiac din cauza bradicardiei), în timp ce tensiunea diastolică este crescută (datorită creşterii rezistenţei vasculare periferice), ceea ce face ca tensiunea diferenţială să fie „pensată".

În *insuficienţa hipofizară,* hipotensiunea este importantă şi se datorează atât hipotiroidiei, cât şi insuficienţei suprarenale secundare.

Hipertensiunea arterială secundară bolilor endocrine poate fi clasificată în funcţie de etiologie[3] (Tabelul 1).

TABEL UL 1. **Cauze endocrine de hipertensiune (adaptat după W. Young, 2017)**

Cauze dependente de adrenală
1. Feocromocitom sau paragangliom
2. Hiperaldosteronism primar
3. Hiperdeoxicorticosteronism a. Hiperplazia adrenală congenitală (deficit de 11 hidroxilază, deficit de 17 a hidroxilază) b. Tumori producătoare de deoxicorticosteron c. Rezistenţa primară la cortizol
4. Sindromul Cushing
Excesul aparent de mineralocorticoizi (deficitul de 11 β hidroxisteroid-dehidrogenază)
1. Genetic
2. Dobândit
a. Ingestia de lichiriţie sau carbenoxolonă
b. Sindrom Cushing
Cauze dependente de paratiroidă
1. Hiperparatiroidism
Cauze dependente de hipofiză
1. Acromegalie
2. Boala Cushing
Hiperaldosteronismul secundar
1. Hipertensiunea renovasculară
Cauze dependente de tiroidă
1. Hipotiroidism
2. Hipertiroidism
Cauze complexe
1. Apneea de somn

DETERMINĂRI CARDIOVASCULARE ÎN BOLI ENDOCRINE

ÎN BOLILE HIPOFIZARE

Determinări cardiovasculare în acromegalie

Acromegalia se datorează cel mai adesea hipersecreţiei de hormon somatotrop (STR sau GH) de către un adenom hipofizar, secreţie în exces care, apărută după închiderea cartilajelor de creştere, determină creşterea în grosime a oaselor, cu megalizarea extremităţilor sau/şi visceromegalie.

Determinările cardiovasculare în acromegalie sunt constante şi reprezintă, împreună cu tulburările metabolice (diabet zaharat, dislipidemie), o cauză redutabilă de mortalitate. Cordul este mărit (cardiomegalie), matitatea cordului fiind mult crescută, şocul apexian este atenuat şi la auscultaţie apar sufluri cardiace de malocluzie. Pulsul este amplu, bine bătut, bradicardic. În timp, poate apărea boala ischemică coronariană şi insuficienţa cardiacă[2].

Tensiunea arterială în acromegalie este crescută, uneori la niveluri foarte mari, interesând atât sistolica, cât şi diastolica. Cauza hipertensiunii arteriale nu este pe deplin elucidată: un rol important îl are retenţia de sodiu prin efectul antinatriuretic sau mineralocorticoid-like al GH-ului şi creşterii consecutive a volumului extracelular. Se adaugă hiperinsulinismul şi activitatea crescută simpatoadrenergică, dar şi acţiunea stimulatoare a GH şi IGF 1 ce determină remodelare vasculară[4]. În timp, se adaugă modificarea pereţilor vasculari ca rezultat al tulburărilor metabolice din acromegalie.

Tratamentul specific al acromegaliei prin mijloace chirurgicale, radioterapice sau chimioterapie (analogi de somatostatin sau blocanţi ai receptorilor pentru GH) are consecinţe favorabile asupra funcţiei cardiace, cu ameliorarea statusului cardiovascular. Pentru controlul tensiunii arteriale, se pot folosi agenţi antihi-

pertensivi, în special din categoria diureticelor, având în vedere faptul că hipertensiunea din acromegalie este prin exces de volum.

Determinări cardiovasculare în insuficienţa hipofizară

Insuficienţa hipofizară este rezultatul deficitului hormonilor hipofizari, datorat unor cauze primar hipofizare (genetice, tumori hipofizare sau paraselare, infarct hipofizar, embolii, metastaze etc.) sau secundare (disfuncţii hipotalamice sau distrucţii ale tijei hipotalamo-hipofizare).

În insuficienţa panhipofizară apar o serie de tulburări cardiovasculare de tip bradicardie sinusală, hipotensiune arterială, subiectiv pacientul prezentând ameţeli, fosfene, acufene, colabare de vene periferice, iar obiectiv puls mic, depresibil, filiform şi cianoza buzelor şi extremităţilor[2]. Corecţia acestor fenomene se realizeză prin substituţia cu hormonii glandelor periferice, respectiv prin substituţie tiroidiană şi corticosuprarenală adecvată.

ÎN BOLI TIROIDIENE

Determinări cardiovasculare în **tireotoxicoză** - Hipertiroidia este definită de funcţia în exces a glandei tiroide, iar tireotoxicoza reprezintă totalitatea manifestărilor clinico-paraclinice, viscero-metabolice, hormonale şi biochimice induse de excesul de hormoni tiroidieni, indiferent de sursa endogenă sau exogenă a acestora.

Tulburările cardiace în tireotoxicoză sunt constante, complexe şi evoluează spre agravare. În stadiile iniţiale ale bolii, tulburările cardiace sunt funcţionale şi reversibile, dar dacă afecţiunea este netratată sau recidivează, determinările cardiace se organicizează2. Hormonii tiroidieni au acţiune permisivă asupra catecolaminelor. Ei cresc numărul de receptori P-adrenergici în ţesutul miocardic, având ca efect creşterea activităţii adrenergice. Ca atare, hormonii tiroidieni exercită un efect inotrop şi cronotrop pozitiv, determinând creşterea forţei şi a frecvenţei cardiace, cu creşterea volumului/bătaie.

Cele mai frecvente determinări cardiace în tireotoxicoză sunt tulburările de ritm cardiac:

- Tahicardia sinusală (AV >90/min) este cea mai frecventă tulburare de ritm cardiac; tahicardia este un semn constant şi permanent. Spre deosebire de tahicardia psihogenă, este prezentă şi în repaus şi în somn. Ritmul este extrem de labil şi se accelerează la emoţii şi efort. Ritmul cardiac nu se răreşte după manevre vagale şi nu cedează după administrarea digitalei;
- Pot apărea tulburări de ritm cardiac supraventriculare: extrasistole atriale, tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilaţie atrială sau flutter. Răspunsul la digitală este redus, iar convertirea în ritm sinusal este posibilă numai după remiterea tirotoxicozei. Tahicardia paroxistică supraventriculară poate apărea pe fondul unei frecvenţe cardiace normale sau unei tahicardii sinusale;
- Frecventa cardiacă normală sau bradicardia exclud în' general tireotoxicoza [1].

Pulsul în hipertiroidie este amplu, săltăreţ şi rapid în cazul tahicardiei sinusale, cu pauze în caz de extrasistole şi filiform şi rapid în caz de tahicardie paroxistică supraventriculară. Şocul apexian este amplu şi intens, iar la palparea zonei precordiale se detectează vibraţii sau freamăt.

Tensiunea arterială în tireotoxicoză se caracterizează prin valori în general crescute ale tensiunii arteriale sistolice, datorită creşterii debitului cardiac prin creşterea frecvenţei cardiace, în timp ce valorile presiunii diastolice sunt scăzute datorită rezistenţei vasculare scăzute prin vasodilataţie. Ca atare, în tireotoxicoză, tensiunea diferenţială este mare. Valorile tensiunii arteriale cunosc mari oscilaţii la efort fizic şi emoţii.

Caracteristic hipertiroidiei este „eretismul" vascular, asemănător celui din regurgitarea aortică, cu dans arterial la nivelul membrelor, semnul Musset (la nivelul extremităţii cefalice), semnul Muller (la nivelul luetei) sau

semnul Quincke (la nivelul unghiilor). Suflurile cardiace sunt, de asemenea, frecvente, fiind caracterizate prin polimorfism şi variabilitate, sediul şi intensitatea lor putându-se modifica [1].

În cazul în care tireotoxicoza persistă, tulburările cardiace se agravează, forma cea mai severă a afectării cardiace definind *cardiotireoza,* caracterizată prin tulburări de ritm severe şi decompensare cardiacă (insuficienţă cardiacă iniţial stângă, apoi globală). Tulburările de ritm sunt: extrasistole sistematizate atriale sau ventriculare, flutter atrial (care răspunde la stimularea vagală, dar revine după sistarea acesteia) sau fibrilaţia atrială în paroxisme sau permanentă. Aritmiile generează simptome variate de tip palpitaţii, ameţeli, senzaţie de lipotimie. Ecocardiografic se poate evidenţia prolapsul de valva mitrală, ce poate apărea ca rezultat al disfuncţiei muşchilor papilari.

Tratamentul corect al hipertiroidiei (cu antitiroidiene de sinteză, urmate, după compensarea episodului de tireotoxicoză, de tratamentul radical radioterapic sau chirurgical), duce la remisia fenomenelor cardio-vasculare la pacienţii tineri şi ameliorarea acestora la pacienţii vârstnici sau cu patologie cardiacă asociată. La terapia antitiroidiană se asociază, însă, întotdeauna P-blocante, care controlează atât tensiunea arterială, cât şi tulburările de ritm cardiac, scăzând consumul miocardic de oxigen şi normalizând activitatea cardiacă modificată de excesul de hormoni tiroidieni.

Determinări cardiovasculare **în insuficienţa tiroidiană**

Insuficienţa tiroidiană sau hipotiroidia este rezultatul insuficienţei de biosinteză a hormonilor tiroidieni sau tulburărilor de transport sau recepţie a acestora.

Deficitul hormonilor tiroidieni are consecinţe cardiovasculare importante. Scăderea debitului cardiac (secundar reducerii volumului-bătaie şi a frecvenţei cardiace), alături de creşterea rezistenţei vasculare periferice şi scăderea volumului sanguin induc: scăderea TA, prelungirea timpului de circulaţie şi scăderea fluxului sanguin la nivelul ţesuturilor, cu scăderea consumului de oxigen şi scăderea consecutivă a diferenţei arterio-venoase [1]. Profilul lipidic aterogen contribuie la accelerarea fenomenelor de ateroscleroză, crescând riscul cardiovascular al pacientului.

Pacientul hipotiroidian este bradicardic, ritmul cardiac fiind, de obicei, între 40 şi 50 bătăi pe minut. Zgomotele cardiace sunt asurzite. Tensiunea arterială se caracterizează prin pensarea diferenţialei, valorile tensiunii arteriale diastolice fiind, de obicei, crescute datorită rezistenţei vasculare periferice crescute prin vasoconstricţie.

Cordul în hipotiroidie apare mărit (cardiomegalie), atât clinic (matitate cardiacă crescută), cât şi radiologic, până la aspect de cord „în carafă". Cardiomegalia se datorează atât dilataţiei cardiace, cât şi infiltraţiei mixedematoase a miocardului, iar în stadii avansate de boală, pericardita mixedematoasă are un rol important în apariţia cardiomegaliei.

Pacientul acuză adesea dureri anginoase, infarctul miocardic fiind o complicaţie frecventă la aceşti pacienţi, care prezintă un risc cardiovascular crescut şi datorită dislipidemiei. Insuficienţa cardiacă survine frecvent. Tulburările vasculare sunt de tip arteritic, cu diminuarea pulsului periferic. Electrocardiograma evidenţiază bradicardie, prelungirea intervalului PR, unde P şi complexe QRS de amplitudine mică, modificări ale ST şi T. Uneori, apar blocuri AV. Ecocardiografia poate evidenţia un aspect de stenoză subaortică hipertrofică. Concentraţiile serice ale creatinkinazei, aspartat-aminotransferazei, lactatdehidrogenazei provenite din muşchiul cardiac pot fi crescute [1].

Tratamentul hipotiroidiei constă din substituţia deficitului hormonal cu hormoni tiroidieni (Levotiroxină), în doze progresiv crescânde, până la normalizarea TSH-ului. Substituţia hormonală duce la dispariţia modificărilor cardiovasculare dacă pacientul este tânăr şi ameliorarea lor la pacienţii vârstnici cu ateroscleroză4.

ÎN BOLILE SUPRARENALE

Determinări cardiovasculare în feocromocitom

Medulosuprarenala secretă catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina), hormoni care îşi exercită efectele biologice prin activarea receptorilor adrenergici aflaţi la nivelul membranei celulare. Efectele cardio-vasculare ale catecolaminelor se realizează atât prin activarea receptorilor a, cât şi a receptorilor p. Astfel, receptorii a I mediază contracţia muşchilor netezi vasculari din anumite teritorii (predominant tegumentar şi renal), determinând vasoconstricţie şi creşterea tensiunii arteriale. Receptorii a 2 sunt situaţi presinaptic în neuronii simpatici, colinergici sau neuronii din sistemul nervos central şi sunt implicaţi în reglarea funcţiei cardiovasculare. Activarea receptorilor p 1 induce stimulare cardiacă (efect cronotrop, inotrop şi batmotrop pozitiv) în timp ce receptorii p2 mediază vasodilataţia în anumite teritorii.

Adrenalina şi noradrenalina îşi exercită efectele cardio-vasculare predominant prin intermediul receptorilor a l şi p I-adrenergici, efecte care constau din creşterea frecvenţei cardiace şi a forţei de contracţie a miocardului, precum şi prin contracţia muşchiului neted vascular cu creşterea tensiunii arteriale. Efectele dopaminei apar la concentraţii mari şi constau din vasodilataţie şi creşterea fluxului sanguin renal.

Feocromocitoamele şi paraganglioamele sunt tumori neuroendocrine rare, secretante de catecolamine, având aceeaşi origine embriologică din celulele crestei neurale[5].

Simptomatologia din feocromocitom este consecinţa producţiei şi descărcării excesive de catecolamine din medulosuprarenală şi acţiunii lor pe receptorii specifici, simptomele depinzând de tipul şi cantitatea de hormon secretată şi de tipul receptorilor stimulaţi; ca atare, manifestările cardiovasculare din feocromocitom sunt legate de nivelul excesiv al catecolaminelor circulante, dar severitatea acestora depinde de paternul secreţiei hormonale. În plus, nivelul tensiunii arteriale poate să nu fie corelat cu nivelul catecolaminelor circulante, atunci când crizele sunt determinate de eliberarea tisulară de catecolamine din terminaţiile nervoase.

Determinările cardiovasculare în feocromocitom sunt multiple şi complexe, de la hipertensiune arterială şi aritmii cardiace, la infarct miocardic şi cardiomiopatie. Practic, screeningul hormonal şi imagistic pentru feocromocitom este necesar în următoarele condiţii: crize paroxistice de hipertensiune arterială şi aritmii, crize episodice de cefalee şi tahiaritmii, HTA paroxistică în timpul sarcinii, sincopă apărută în timpul unui efort fizic, istoric familial de feocromocitom sau de sindroame genetice ce includ feocromocitom, mase tumorale suprarenale detectate întâmplător, răspuns cardiovascular paradoxal la anumite medicamente sau alimente.

Hipertensiunea arterială este manifestarea aproape constantă şi se datorează vasoconstricţiei sistemice, dar şi efectelor stimulatoare cardiace. Hipertensiunea arterială este descrisă la aproximativ 95% dintre pacienţi cu feocromocitom, dar prezentarea clinică a hipertensiunii este variabilă: este fie de tip paroxistic (45% din totalul cazurilor de feocromocitom), fie permanentă (50%); la unii pacienţi, paroxismele hipertensive pot apărea pe fondul hipertensiunii susţinute, iar 5% dintre pacienţi sunt normotensivi6. Chiar în absenţa paroxismului tensional, labilitatea tensiunii arteriale este frecvent întâlnită:

- *hipertensiunea permanentă* se corelează cu nivele plasmatice crescute de norepinefrină, care sunt secretate continuu din tumoră şi este de obicei rezistentă la terapia antihipertensivă;
- *hipertensiunea paroxistică* apare mai ales la pacienţii cu nivele plasmatice crescute de epinefrină şi se caracterizează prin valori foarte mari ale tensiunii arteriale sistolice şi diastolice, care survin pe fond de tensiune normală sau de hipertensiune arterială permanentă.

Paroxismul tensional apare brusc, brutal, putând fi declanşat de o serie de factori: emoţii, stres, anestezia şi manevrele chirurgicale, naşterea, exerciţiul fizic, fumatul, modificările de postură, defecaţia, presiunea abdominală (palparea abdominală şi a regiunii lombare), droguri specifice (opiacee, antagonişti ai dopaminei, antidepresive triciclice, fenotiazine, metoclopramid, ACTH) sau substanţe de contrast, ingestia de alimente şi băuturi care conţin tiramină (unele brânzeturi, berea, ciocolata) sau sinefrină (citrice). Paroxismele tensionale se asociază, de obicei, cu tulburări de ritm cardiac, transpiraţii şi cefalee, dar din tabloul simptomatic al crizei paroxistice pot face parte o multitudine de manifestări adrenergice. Durata crizei variază de la câteva minute la câteva ore, iar pe parcursul paroxismului tensional pot apărea accidente vasculare coronare sau cerebrale şi aritmii cardiace; criza hipertensivă poate precipita totodată encefalopatia hipertensivă cu alterarea stării de conştienţă;

- *hipotensiunea ortostatică* până la colaps este o posibilitate rară şi poate surveni la pacienţi cu hipertensiune permanentă şi, mai rar, la cei cu hipertensiune paroxistică (după puseul hipertensiv) sau normotensivi. Hipotensiunea ortostatică însoţită de tahicardie se poate asocia cu ameţeli, palpitaţii şi sincopă la schimbarea de postură;

- *valorile normale ale tensiunii arteriale* sunt semnalate în formele familiale, tumorile de dimensiuni mici care secretă mici cantităţi de catecolamine sau în paraganglioame (secretante de dopamină).

Aritmiile cardiace supraventriculare sau ventriculare episodice sunt, de asemenea, caracteristice feocromocitomului, fiind consecinţa efectului stimulator cardiac p 1.

Angina pectorală poate apărea ca o consecinţă a vasoconstricţiei coronariene concomitent cu creşterea consumului miocardic de oxigen prin efect P-adrenergic, iar, în contextul creşterii agregării plachetare şi a stresului de forfecare la nivelul plăcilor preexistente, se instalează infarctul miocardic acut.

Insuficienţa cardiacă acută cu edem pulmonar acut şi şoc cardiogen, ca şi *cardiomiopatia Takotsubo,* se descriu de asemenea în tabloul cardiovascular al feocromocitomului6.

Alături de determinările cardiace, feocromocitomul poate genera şi *determinări vasculare periferice,* de tip acut, cu ischemie/necroză a extremităţilor sau cronic, manifestate prin claudicaţie intermitentă.

Complicaţiile renovasculare din feocromocitom se datorează stenozei de arteră renală sau insuficienţei renale prin vasoconstricţie prelungită, iar cele gastrointestinale sunt datorate ischemiei intestinale secundare vasospasmului visceral şi se manifestă prin dureri abdominale severe şi difuze[6].

Tratamentul de elecţie al feocromocitomului este chirurgical, după o pregătire preoperatorie corectă, care să prevină crizele hipertensive, accidentele vasculare sau aritmice din cursul anesteziei sau manipulării tumorilor[7]. Astfel, se administrează preoperator timp de 10-14 zile un antagonist de receptor a, (de tip fenoxibenzamină) sau un antagonist de receptor a, 1 (Prazosin, Terazosin, Doxazosin). Dacă pacienţii prezintă tahicardie, aritmii sau au risc de a dezvolta tahicardie prin blocada a, se administrează preoperator şi P-blocante. Administrarea de a, şi p blocante (Carvedilol) este preferată.

Determinări cardiovasculare în bolile corticosuprarenalei

Principalii hormoni secretaţi de corticosuprarenală sunt: mineralocorticoizii, glucocorticoizii şi androgenii adrenali. Acţiunile biologice ale mineralocorticoizilor se exercită asupra eliminărilor urinare de apă, Na^+, CJ- şi K^+, cu consecinţe asupra tensiunii arteriale. Aldosteronul scade eliminarea renală de Na^+ prin creşterea reabsorbţiei sale Ia nivelul tubului contort distal, proces însoţit de retenţia consecutivă de CI- şi totodată creşte eliminarea urinară de K^+ şi H^+. Reabsorbţia crescută de NaCl determină reabsorbţia excesivă a apei, cu retenţie hidrosalină în sectorul extracelular, hipervolemie şi hipertensiune.

La nivel cardiovascular, glucocorticoizii *cresc debitul bătaie* al cordului şi *tonusul vascular periferic,* posibil prin creşterea efectului altor vasoconstrictoare (catecolamine). Ei reglează, de asemenea, expresia receptorilor adrenergici şi pot determina hipertensiune arterială independent de efectul mineralocorticoid. Glucocorticoizii reglează substratul reninei, precursorul angiotensinei 1.

Determinări cardiovasculare în hipercortizolism - Sindromul Cushing este definit de totalitatea manifestărilor clinico-paraclinice, viscero-metabolice şi endocrine determinate de excesul de glucocorticoizi, indiferent de etiologia sau sursa acestora[8].

Determinările cardiovasculare în sindromul Cushing sunt extrem de variate, de la hipertensiune arterială şi angină pectorală la insuficienţă cardiacă, *accidente vasculare şi sindrom hemoragipar;* excesul de cortizol se asociază şi cu o creştere a incidenţei *evenimentelor tromboembolice* şi cu un status de *hipercoagulabilitate,* deoarece glucocorticoizii determină creşterea sintezei de factori ai coagulării (V şi VIII), a nivelurilor trombinei şi a numărului de plachete. Ca urmare, accidentele vasculare coronare şi cerebrale sunt frecvente.

Hipertensiunea arterială este un element constant şi se instalează din stadii precoce ale bolii; iniţial oscilantă, tensiunea se permanentizează în timp, fiind mult crescute atât valorile sistolice, cât şi diastolice. Hipertensiunea din hipercortizolismul endogen sau exogen se datorează mai multor factori: hipersecreţia de glucocorticoizi şi mineralocorticoizi care determină retenţie hidrosalină, hipervolemie şi hipertensiune oscilantă; ulterior, prin hipertrofie vasculară, se produce creşterea rezistenţei vasculare periferice şi permanentizarea hipertensiunii arteriale; glucocorticoizii acţionează pozitiv asupra influxului de sodiu în celulele netede vasculare; creşterea nivelului substratului reninic sub acţiunea glucocorticoizilor în exces; glucocorticoizii activează sistemul renină-angiotensină prin creşterea sintezei hepatice de angiotensinogen; creşterea reactivităţii vasculare la catecolamine; scăderea sintezei de prostaglandine vasodilatatoare prin inhibarea fosfolipazei A2, cu blocarea formării acidului arahidonic din fosfolipide; scăderea activităţii sistemului kinin-kalicreină.

Hipertensiunea arterială duce în timp la complicaţii redutabile care contribuie la creşterea mortalităţii pacienţilor cu sindrom Cushing. Pacienţii cu sindrom Cushing acuză *simptome coronariene, iar insuficienţa cardiacă* este constantă şi se agravează pe măsura evoluţiei bolii.

Tratamentul bolii Cushing constă din rezecţia adenomului hipofizar hipersecretant de ACTH, radioterapia hipofizară „gamma knife" fiind o alternativă la terapia chirurgicală. În tumora adrenală sau hiperplazia suprarenală bilaterală se practică suprarenalectomia uni- sau bilaterală. Terapia medicamentoasă se foloseşte ca a doua linie terapeutică, în cazuri inoperabile sau în caz de recidive şi constă din inhibitori ai enzimelor steroidogenezei9. Determinările cardiace şi hipertensiunea arterială se remit după tratamentul corect al sindromului Cushing, cu excepţia situaţiilor în care expunerea la excesul de corticosteroizi a fost de lungă durată. Tratamentul antihipertensiv (P-blocante, diuretice) trebuie folosit cu precauţie, pentru a nu agrava o serie de semne şi simptome ale hipercortizolismului (depresia, hipokalemia, calciuria)4.

Determinări cardiovasculare în hiperaldosteronismul primar - Hiperaldosteronismul primar sau sindromul Conn este definit prin producerea excesivă de aldosteron de către corticosuprarenală şi este datorat, cel mai adesea, unui adenom de zonă glomerulară a corticosuprarenalei şi mai rar unei hiperplazii idiopatice a acesteia. Carcinomul suprarenal glomerular este foarte rar; hiperaldosteronismul supresibil la Dexametazonă reprezintă un sindrom autozomal dominant extrem de rar, caracterizat prin hipertensiune cu instalare precoce, dar extrem de severă şi refractară la terapie[10].

Excesul cronic de aldosteron are drept rezultat: retenţie de sodiu, depleţie de potasiu, alcaloză hipokalemică şi *hipertensiune arterială.* Retenţia de sodiu este consecinţa acţiunii la nivelul tubului contort distal, ceea ce va duce la hipernatremie şi expansiune a volumului lichidelor extracelulare cu hipertensiune arterială consecutivă. Deci, hipertensiunea arterială în hiperaldosteronismul primar apare iniţial datorită retenţiei hidrosaline, cu creşterea volemiei şi debitului cardiac. Ulterior creşte şi rezistenţa vasculară periferică prin hipertrofia peretelui vascular (mecanism care este comun tuturor hipertensiunilor). Se pare că aldosteronul este factor de risc cardiovascular în hiperaldosteronismul primar[10]. Hipertensiunea arterială este prezentă în toate cazurile de boală şi se caracterizează prin caracterul constant şi benign, fiind bine tolerată de pacient. Cresc atât valorile tensiunii arteriale sistolice, cât şi diastolice (maxima în jur de 200 mmHg şi minima 100 mmHg), clinic pacientul putând acuza cefalee occipitală, greaţă şi vărsături. Unii pacienţi pot prezenta o tensiune malignă care induce leziuni vasculare severe, alţii doar valori uşor crescute ale TA. Hipertensiunea din hiperaldosteronismul primar poate fi refractară la tratamentul antihipertensiv convenţional, iar administrarea de diuretice de ansă pentru tratarea hipertensiunii arteriale poate agrava hipokalemia cu apariţia unor semne şi simptome severe. Uneori, pacientul prezintă hipotensiune ortostatică, ca urmare a variaţiilor de sensibilitate ale baroreceptorilor (din cauza hipopotasemiei) şi bradicardie.

Tratamentul chirurgical este de elecţie în hiperaldosteronismul primar, dar ratele de remisie ale HTA secundară variază în limite largi. Persistenţa hipertensiunii arteriale postoperator se datorează cronicizării sau severităţii acesteia, asocierii hipertensiunii esenţiale sau modificărilor de la nivelul organelor ţintă. Toţi pacienţii trebuie să primească şi terapie medicamentoasă, cu diuretice antialdosteronice, pentru controlul tensiunii arteriale şi pentru corectarea tulburărilor hidroelectrolitice. Spironolactona, antagonist competitiv al aldosteronului, este de elecţie, fiind folosită în doze de 100-500 mg. Spironolactona acţionează însă şi ca antiandrogenic, motivând apariţia unor reacţii adverse de tip disfuncţie erectilă şi ginecomastie la bărbat, precum şi tulburările de ciclu menstrual la femei. Eplerenona este antagonist selectiv al receptorului mineralocorticoid, cu reacţii adverse mai puţin importante decât cele ale spironolactonei. Ca alternativă, se pot utiliza amiloridul şi triamterenul, care acţionează la nivelul canalelor de sodiu sau un inhibitor de enzimă de conversie al angiotensinei ori un blocant de receptor angiotensinic.

Determinări cardiovasculare în sindromul adrenogenital congenital - Sindromul adrenogenital congenital reprezintă o entitate determinată de mutaţii ale genelor care codifică enzimele steroidogenezei. Deficitul enzimatic duce la producţia insuficientă a corticosteroizilor din aval şi acumulare de precursori care vor fi deviaţi către alte căi ale biosintezei steroide. Acumularea de precursori cu activitate mineralocorticoidă (în deficitul de 17 - a sau 11- hidroxilază) duce la apariţia *hipertensiunii arteriale*[4].

ÎN BOLILE PARATIROIDIENE

Hipoparatiroidismul, caracterizat prin deficitul de secreţie sau de responsivitate la parathormon, se manifestă prin hipocalcemie. Expresia clinică a acesteia este *tetania,* care poate fi frustă (tetanie latentă sau spasmofilie), acută sau cronică. Manifestările cardiovasculare apar în toate formele de tetanie şi sunt extrem de variate[2]: *palpitaţii, tahicardie, acroparestezii* cu caracter marmorat sau de livedo reticularis, modificări *electrocardiografice* de tip ischemic sau infarct nonQ, modificări *ecografice* de tip cardiomiopatie dilatativă, *spasm cardiac* în tetania acută - apare excepţional de rar, dar poate duce la fibrilaţie ventriculară, *bloc atrioventricular* sau *oprire cardiacă.* Corecţia hipocalcemiei în hipoparatiroidism duce la

remisiunea manifestărilor secundare, inclusiv a celor cardiovasculare.

Hiperparatiroidismul este definit de secreţia în exces a parathormonului de către glandele paratiroide şi poate fi: *primar* (prin tumoră sau hiperplazie de glande paratiroide), *secundar* (hipersecreţie compensatorie de PTH ca urmare a unei hipercalcemii) sau *terţiar* (secreţia PTH din hiperparatiroidismul secundar devine în timp autonomă).

Hiperparatiroidismul primar şi secundar induc o serie de determinări cardiovasculare de tipul *hipertrofiei ventriculare,* a *calcificărilor* miocardice, valvulare şi vasculare, ceea ce duce la creşterea riscului de deces de cauză cardiovasculară [11]. Pacienţii cu hiperparatiroidsm prezintă *aritmii,* dar şi *bradicardie* sau *insuficienţă cardiacă.* În cursul evoluţiei bolii poate apărea *stopul cardiac.* Pacienţii cu hiperparatiroidism primar dezvoltă *hipertensiune arterială,* mecanismul nefiind pe deplin cunoscut. Creşterea concentraţiei de calciu din peretele vascular şi creşterea reactivităţii vasculare la factori presori duc la creşterea rezistenţei vasculare periferice, ceea ce poate explica creşterea valorii tensiunii arteriale. Hiperparatiroidismul şi hipercalcemia indusă de acesta induc creşterea morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare prin mecanisme complexe: reglarea funcţiei endoteliale, stimularea mediatorilor aterosclerotici, hipertrofia miocitelor, modularea vasomotricităţii, calcificarea vasculară [11].

Tratamentul hiperparatiroidismului primar este de elecţie chirurgical şi constă din excizia adenomului sau paratiroidectomiei în cazul hiperplaziei paratiroidiene. Mai mult de jumătate dintre pacienţi continuă să prezinte hipertensiune după paratiroidectomie[4].

INDUSE DE VARIAŢII

• **Sindromul hiperestrogenic,** definit de excesul de estrogeni, care poate apărea în cursul vieţii fertile în anumite momente ale ciclului ovarian (sindromul premenstrual sau sindromul intermenstrual), induce o serie de manifestări clinice, printre care şi cardiovasculare. Subiectiv, apar palpitaţii, senzaţie de constricţie, *durere cu caracter anginos.* Obiectiv, femeia prezintă *tulburări de ritm* de tip tahicardie sau extrasistole, dar şi pusee pasagere de hipertensiune arterială. Echilibrarea balanţei estroprogestative prin tratament progesteronic, în combinaţie cu medicaţia simptomatică duce la ameliorarea acestor simptome.

• **Premenopauza** este perioada ce precedă menopauza propriu-zisă, perioadă în care secreţia hormonală ovariană devine aritmică, înainte de a se suspenda definitiv. În această perioadă de hiperestrogenism relativ, femeia poate experimenta aceleaşi simptome ca şi în perioada premenstruală, respectiv palpitaţii, tahicardie, pusee de hipertensiune arterială. De altfel, întreaga perioadă de instalare a menopauzei implică o serie de manifestări clinice sugestive pentru labilitatea vegetativă, între care bufeurile sau valurile de căldură sunt cele mai semnificative. Medicaţia simptomatică adresată tulburărilor neurovegetative poate fi eficientă, dar combaterea întregii simptomatologii de menopauză se realizează prin terapia de substituţie hormonală.

• **Utilizarea estroprogestativelor în scop contraceptiv** reprezintă cea mai frecventă cauză de hipertensiune secundară la femei. Hipertensiunea arterială se pare că intervine în mortalitatea mai mare prin boli cardiovasculare a utilizatoarelor de contraceptive orale, în special dacă se asociază şi alţi factori, precum vârsta peste 35 de ani sau fumatul, obezitatea, istoricul familial de HTA, consumul de etanol, HTA preexistentă sau antecedente de hipertensiune gestaţională. Estrogenii din preparatele contraceptive orale induc creşterea tensiunii arteriale prin creşterea sintezei hepatice a substratului reninic, cu creşterea consecutivă a nivelului angiotensinei 2 şi a aldosteronului, cu retenţie hidrosalină subsecventă. La acest mecanism se adaugă faptul că pereţii arteriali au receptori estrogenici, care modulează tonusul

muşchilor netezi vasculari şl, în plus, estrogenii cresc sensibilitatea vasculară la catecolamine, prin creşterea afinităţii receptorilor a-adrenergici.

În concluzie, determinările cardiovasculare din bolile endocrine sunt extrem de variate şi se produc prin diverse mecanisme, dar dacă terapia afecţiunii endocrine este instituită la timp şi este corect condusă, ea duce la dispariţia tuturor manifestărilor secundare bolii endocrine, inclusiv a celor cardiovasculare.

BIBLIOGRAFIE

I. C. Dumitrache - Semiologia cardiovasculară în endocrinopatii - în Endocrinologie Clinică, Editura Naţional, 2012, pp. 73-87.
2. C. Dumitrache – Endocrinologie, ediţie revizuită şi completată, Editura Naţional, 2017.
3. W. Young, DA Calhoun, J Lenders, M Stowasser, S. Textor - Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement in Endocrine Review, volume 3, Issue 2, 2017, pp. 103-122.
4. A. Ghemigian, I. Popescu, E Petrova, A Buruiană - Hipertensiunea arterială secundară endocrină în Revista Medicală Română, volumul LXII, nr 3, 2015, pp. 222-228.
5. I. Vîrtej - Feocromocitomul în Adrenala, sub redacţia C. Poiană, Editura Ars Docendi, 2013, pp. 263-291.
6. M. Dobrescu, D. Păun, L. Iconaru, C. Dumitrache - Riscul cardiovascular în feocromocitom - în Medicina Internă, volumul X, nr. 4, 2013.
7. J. Lenders, Q. Duh, G. Eisenhofer, A Gimenez-Roqueplo, S. Grebe, M. Murad, M Naruse, K. Pacak, W. Young - Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinica! Practice Guideline in The Journal of Clinica! Endocrinology & Metabolism, Volume 99, Issue 6, 2014, pp. 1915-1942.
8. C. Poiană - Sindromul Cushing în Adrenala, sub redacţia C. Poiană, Editura Ars Docendi, 2013, pp. 177-200.
9. L Nieman, B Biller, J. Findling, M. Murad, J. Newell-Price, M. Savage, A. Tabarin -Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinica! Practice Guideline in The Journal of Clinica! Endocrinology & Metabolism, Volume 100, Issue 8, 2015, pp. 2807-2831.
IO. M. Cârşote, R. Trifănescu - Hiperaldosteronismul Primar în Adrenala, sub redacţia C. Poiană, Editura Ars Docendi, 2013, pp. 201-243.
11. M. Dobrescu, B. Stănescu, M. Gemigian, C. Dumitrache - Riscul cardiovascular în hiperparatiroidism - Medicina Internă, volumul IX, nr. I, 2012.

DETERMINĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE HEMATOLOGICE

Cu o incidenţă în continuă creştere, bolile hematologice au frecvent o evoluţie sistemică, generând variate patologii de organ, ce influenţează prognosticul pe termen scurt şi lung. Frecvent, aparatul cardiovascular este afectat secundar patologiei hematologice sau a tratamentului acesteia şi prezintă modificări complexe şi variate ce determină creşterea morbidităţii şi a mortalităţii [1•]

DETERMINĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN ANEMII

Modificările aparatului cardiovascular secundare anemiilor pot fi clasificate în:

- modificări compensatorii ale aparatului cardiovascular;
- modificări clinice şi paraclinice;
- declanşarea sau precipitarea bolii cardiace ischemice;
- declanşarea sau decompensarea insuficienţei cardiace;
- modificări specifice în forme particulare de anemii.

- ***Modificări compensatorii ale aparatului cardiovascular.*** Anemiile, prin reducerea capacităţii de transport a oxigenului şi hipoxie tisulară secundară, generează modificări adaptative eritrocitare, cardiace (centrale) şi vascu-

lare (periferice)[1, 2]. *Mecanismele adaptative eritrocitare* sunt: creşterea sintezei de 2,3 difosfoglicerat şi scăderea afinităţii hemoglobinei (Hb) pentru oxigen, pentru a favoriza disocierea oxihemoglobinei la nivel tisular[1].

Modificările adaptative cardiace şi vasculare secundare anemiilor definesc sindromul hiperkinetic, caracterizat printr-un debit cardiac (DC) de repaus mai mare de 5-6 l/min[2]. *La nivel central,* creşterea DC se realizează prin creşterea debitului sistolic (volum-bătaie) şi a frecvenţei cardiace, direct proporţional cu scăderea Hb. Fiziopatologic, creşterea DC în anemii este determinată de reducerea postsarcinii şi creşterea presarcinii ventriculare[1, 2].

Mecanismele implicate în scăderea postsarcinii ventriculare sunt: scăderea rezistenţei vasculare periferice cu vasodilataţie secundară, datorită hipoxiei locale şi a stimulării -adrenergice; reducerea vâscozităţii sangvine. În forme particulare de anemii (mielom multiplu), când vâscozitatea sanguină este crescută, postsarcina scade doar prin reducerea rezistenţei vasculare periferice, astfel încât creşterea DC este nesemnificativă şi nu se corelează cu nivelul Hb.

Mecanismele implicate în creşterea presarcinii ventriculare sunt: venoconstricţie prin activarea reflexelor simpatice; reducerea vâscozităţii sangvine; creşterea volemiei (anemii hemolitice). În anemiile cronice severe, voiemia este frecvent normală şi scade semnificativ în anemiile acute din şocul hemoragic[1, 2].

Principalul mecanism compensator periferic este redistribuţia de flux, cu menţinerea perfuziei tisulare adecvate la nivel coronarian, cerebral, renal şi privarea celorlalte teritorii (cutanat, muscular, mezenteric)[1, 2].

Mecanismele compensatorii cardiovasculare acţionează pe un cord indemn. În prezenţa unei anemii cronice severe, a factorilor de risc cardiovascular sau a bolii cardiovasculare, mecanismele adaptative devin ineficiente şi apar fenomene de insuficienţă cardiacă sau agravare a bolii coronariene[3].

- ***Modificări clinice şi paraclinice.*** *Simptomatologia* generată de anemii la nivelul aparatului cardiovascular include dispnee de efort şi de repaus, fatigabilitate, dureri toracice cu caracter coronarian, palpitaţii şi sincope. *Examenul obiectiv* cardiovascular decelează elementele sindromului hiperkinetic: zgomote cardiace tahicardice, cu zgomot I întărit, zgomotele III şi IV prezente; uneori se asociază sufluri sistolice funcţionale cu caracter ejecţional. Datorită creşterii DC şi a reducerii rezistenţei vasculare periferice, valorile tensionale pot fi modificate, cu creşterea tensiunii arteriale (TA) sistolice şi reducerea celei diastolice, consecutiv cu creşterea presiunii pulsului (PP). În formele severe de anemii pot apărea edeme gambiere; mecanismul acestora este reprezentat de hipoproteinemia relativă şi creşterea permeabilităţii membranei capilare secundar hipoxiei[1].

Evaluarea paraclinică a aparatului cardiovascular în anemii este rareori necesară. *Electrocardiograma* decelează tahicardie sinusală, iar în anemiile severe se pot înregistra modificări nespecifice de segment ST şi unde T sau microvoltaj[1, 4]. *Ecocardiografia* identifică cavităţi nedilatate, cu ventriculi hiperkinetici, cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) normală, cu profil diastolic cu unde E şi A fuzionate[2, 5].

Sindromul hiperkinetic secundar anemiilor nu necesită tratament specific, corecţia completă a anemiei fiind suficientă pentru dispariţia acestuia[1].

- ***Declanşarea sau precipitarea bolii cardiace ischemice.*** Anemiile reprezintă factori precipitanţi sau declanşatori ai bolii coronariene silenţioase sau manifestă prin angină pectorală stabilă sau sindroame coronariene acute (angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST sau infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST)[6-8]. În plus, ischemia miocardică secundară anemiilor poate favoriza declanşarea aritmiilor sau a insuficienţei cardiace[1, 9].

Mecanismul ischemiei miocardice în anemii este reprezentat de un dezechilibru între ofertă scăzută (prin scăderea Hb) şi cerere crescută de oxigen (prin prezenţa tahicaridiei şi a unui DC crescut) [1, 6]. Infarctul miocardic acut secundar anemiilor este definit ca tipul 2 de infarct miocardic conform clasificării Societăţii Europene de Cardiologie [10].

Apariţia sau agravarea bolii coronariene în prezenţa anemiei impune corecţia de urgenţă a nivelului Hb prin masă eritrocitară şi asociere de medicaţie anti-ischemică conform ghidurilor în vigoare [10-12].

- ***Declanşarea sau decompensarea insuficienţei cardiace.*** Anemiile reprezintă factori precipitanţi sau declanşatori ai insuficienţei cardiace (IC), cu efecte defavorabile asupra morbidităţii şi a mortalităţii9. Mecanismele ce intervin în apariţia IC secundare anemiilor sunt: hipoxie miocardică cu ischemie difuză secundară, tahicardie cu scăderea umplerii ventriculare, creşterea DC şi agravarea unei disfuncţii ventriculare preexistente, datorată unei patologii coronariene, valvulare, miocardice, hipertensive sau pericardice [1, 9].

IC secundară anemiilor pe un cord indemn apare foarte rar. Ea se caracterizează printr-o FEVS prezervată, cu DC crescut, având cavităţi cardiace nedilatate şi minimă remodelare concentrică sau hipertrofie excentrică (în sindroamele anemice de lungă durată). Frecvent, anemiile determină decompensarea unei IC preexistente, la valori ale Hb de 5-7 g/dl. Indiferent de forma IC (cu FEVS prezervată, moderat scăzută sau redusă), aceasta se asociază cu DC scăzut şi modificări morfologice miocardice variate, în funcţie de patologia cardiacă subiacentă1, 9, 13.

Tratamentul IC secundare anemiilor se realizează conform ghidurilor în vigoare. Corecţia Hb cu masă eritrocitară se face prudent, cu asociere de diuretic intravenos, pentru a evita supraîncărcarea volemică şi apariţia edemului pulmonar acut[9]. La pacienţii cu anemie şi IC cu FEVS redusă, cu feritină serică mai mică de 100µg/L sau coeficient de saturare al transferinei mai mic de 20%, asocierea de carboximaltoză ferică intravenos ameliorează semnificativ simptomatologia cardiacă, capacitatea de efort şi calitatea vieţii9, [14].

- ***Modificări specifice în forme particulare de anemii.***

a) *Anemia posthemoragică acută,* prin hipovolemia instalată rapid şi scăderea Hb cu hipoxie tisulară semnificativă, este foarte prost tolerată hemodinamic. Clinic, predomină semnele deficitului volemic, direct proporţional cu scăderea valorii Hb. După refacerea volumului sangvin, apar manifestările cardiovasculare ale sindromului anemic. Tratamentul anemiei din şocul hemoragic implică identificarea sursei de sângerare, oprirea hemoragiei şi corecţia anemiei; nu există măsuri hemodinamice specifice [1, 15].

b) *Anemia megaloblastică,* printr-o evoluţie lentă, este foarte bine tolerată hemodinamic până la valori foarte mici ale Hb. Decompensarea cardiacă coronariană sau de IC apare mai frecvent la pacienţii vârstnici şi constituie o indicaţie de urgenţă pentru corecţia anemiei prin masă eritrocitară până la atingerea unor valori ale Hb de cel puţin 6-7 g/dl [1, 16].

c) *Anemia hemolitică (drepanocitoza şi talasemia majoră).*

• Drepanocitoza (anemia falciformă sau siclemia), deşi cu o incidenţă redusă, prezintă consecinţe severe la nivei cardiovascular ce determină un prognostic negativ al bolii. Clinic, drepanocitoza se caracterizează prin apariţia fenomenului de siclizare în microcirculaţie, cu două efecte imediate: anemie hemolitică severă şi ocluzie vasculară acută [1, 17]. Cele mai frecvente complicaţii cardiovasculare sunt:

- Infarctul pulmonar este consecinţa trombozei „in situ" prin ocluzie vasculară sau, mai rar, a emboliei de la nivelul unei tromboze venoase profunde sau a măduvei osoase. Prezenţa leziunilor vasculare pulmonare şi a hipoxiei locale favorizează adesea suprainfectarea infarctului pulmonar [18];

- Hipertensiunea pulmonară (HTP) şi cordul pulmonar cronic (CPC) secundare anemiei

hemolitice sunt consecinţa leziunilor obstructive arteriolare pulmonare prin fenomenul de siclizare, ce determină amputarea semnificativă a patului vascular periferic. Un rol secundar îl au infarctele pulmonare şi infecţiile repetitive de la acest nivel [1, 19];

- Infarctul miocardic acut se caracterizează fiziopatologic prin ocluzie vasculară acută trombotică secundară siclizării plachetare. Frecvent, sunt afectate arterele coronare distale, cu lumen îngust. Uneori, la pacienţii vârstnici sau care asociază factori de risc cardiovascular, mecanismul ischemiei acute miocardice în anemia falciformă se poate suprapune peste cel aterosclerotic [1, 10];

- Hemocromatoza cardiacă secundară apare precoce în tratamentul anemiei falciforme, având risc crescut de aritmii ventriculare şi IC. Ecocardiografic, hemocromatoza poate avea aspect de cardiomiopatie dilatativă sau restrictivă. În ciuda tratamentului cardiologic specific, asociat cu flebotomii şi chelatori de fier, boala are prognostic rezervat, cu supravieţuire sub 5 ani [1, 20];

- Crizele hipertensive simptomatice din anemia falciformă sunt declanşate de siclizarea trombocitară la nivelul arteriorelor renale, cu eliberarea de renină în circulaţia sangvină şi activarea sistemul.ui renină-angiotensină-aldosteron [1, 21];

- Insuficienţa cardiacă în anemia faleiformă poate avea mai multe mecanisme: anemia hemolitică cronică, ischemia miocardică, hemocromatoza secundară sau HTP [1, 9].

• Talasemia majoră (anemia Cooley) poate determina complicaţii cardiace majore, cu impact negativ asupra calităţii vieţii şi a supravieţuirii [22]. Cele mai frecvente manifestări cardiovasculare sunt:

- Hemocromatoza cardiacă reprezintă principala cauză de deces a pacienţilor cu talasemie majoră. Clinic şi ecografic, prezintă aspect similar cu hemocromatoza secundară drepanocitozei. Însă, de la momentul diagnosticului, supravieţuirea pacienţilor este extrem de redusă (luni)l, [20, 22].

- Pericardita acută în talasemia majoră este consecinţa depozitării fierului intrapericardic la politransfuzaţi. Frecvent autolimitantă, pericardita poate fi serofibrinoasă sau lichidiană în cantitate mică, cu tendinţa la recurenţă. Excepţional determină tamponadă cardiacă [1, 23];

- Insuficienţa cardiacă în talasemia majoră are etiologie plurifactorială: hemocromatoza, pericardita recurentă şi anemia hemolitică. IC este ireversibilă şi frecvent refractară la terapia convenţională [1, 9, 22].

ÎN LIMFOAME MALIGNE ŞI LEUCEMII CRONICE

Se divid în două categorii: specifice (pericardice, miocardice, endocardice) şi nespecifice (secundare anemiei, dezechilibrelor hidroelectrolitice, imunosupresiei). Afectarea cardiacă poate fi *primară* (limfoamele reprezintă 5% din totalul tumorilor maligne primare cardiace) sau, mult mai frecvent, *metastatică.* Strategia terapeutică include tratamentul bolii hematologice (chimioterapie, radioterapie, proceduri chirurgicale) şi tratament specific cardiac în funcţie de manifestările clinice [24-26].

Determinări specifice.

a) *Infiltrarea miocardică* secundară limfoamelor şi leucemiilor cronice coexistă adesea cu cea pericardică şi a organelor de vecinătate. Anatomopatologic, poate avea aspect nodular, bine delimitat, sau difuz. Clinic, determinările miocardice depind de localizare şi de gradul de infiltrare. Pot fi asimptomatice (descoperite la studiul necroptic) sau determină tablou de IC, aritmii supraventriculare sau ventriculare, tulburări de conducere sau sindrom coronarian acut. Tehnicile imagistice noninvazive (ecocardiografie, tomografie computerizată, rezonanţă magnetică) identifică cu acurateţe modificările miocardice, însă diagnosticul de certitudine se stabileşte anatomopatologic [1, 25].

b) *Infiltrarea pericardică* primară sau metastatică, realizată pe cale limfatică sau

hematogenă, prezintă patru manifestări clinice principale: pericardită acută fibrinoasă sau serofibrinoasă; pericardită lichidiană, frecvent hemoragică; tamponadă cardiacă; pericardită constrictivă sau efuziv-constrictivă. Frecvent, pericarditele serofibrinoasă şi lichidiană au caracter recurent, iar în absenţa tratamentului specific bolii hematologice, ele evoluează către tamponadă sau pericardită constrictivă[1, 25]. În plus, afectarea pericardică la un bolnav hematologic poate avea etiologie infecţioasă (pacienţi imunodeprimaţi), indusă medicamentos (chimioterapie), post-iradiere (radioterapie) sau secundară sindromului obstructiv de venă cavă superioară (asociată cu revărsat pleural)[23, 25].

c) *Endocardita trombotică nonbacteriană* este o complicaţie rară a bolilor maligne hematologice. Mecanismul de producere implică formare şi depunere de complexe imune circulante trombogene la nivel valvular (mecanism imunologic) sau tromboza endocardului infiltrat anterior limfomatos (mecanism nonimunologic)[1, 24, 25].

Endocardita trombotică nonbacteriană se caracterizează prin prezenţa unor vegetaţii sterile, cu dimensiuni mai mari de 2 mm, localizate la nivelul marginii libere a valvelor mitrală şi aortică, cu tendinţă crescută la embolizare. În context de imunosupresie, ele reprezintă un situs favorabil pentru apariţia endocarditei infecţioase[25, 27].

d) *Sindroamele compresive toracice* reprezintă o altă manifestare a limfoproliferărilor maligne, ce pot determina afectare cardiovasculară. Sindromul de venă cavă superioară, secundar adenopatiilor mediastinale, se manifestă prin cefalee, ameţeli, tulburări vizuale (prin stază cerebrală), cianoză şi edem al feţei, gâtului, toracelui superior („edem în pelerină") şi circulaţie venoasă colaterală. Sindromul de venă cavă inferioară, datorat adenopatiilor retroperitoneale, se caracterizează clinic prin circulaţie venoasă colaterală abdominală şi toracică. Limfoamele timice determină sindrom de mediastin superior, cu decelarea de sufluri vasculare pe hemitoracele anterior şi posterior, impunând diagnostic diferenţial cu boli cardiace congenitale sau tumori vasculare. Concomitent, sindroamele compresive toracice determină sindroame lichidiene pleurale şi pericardice, în cantitate variabilă, uneori necesitând evacuare de urgenţă[25, 28].

Determinările nespecifice ale bolilor hematologice maligne sunt consecinţa anemiei, tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice, a disglobulinemiilor, a sindromului de hipervâscozitate, a lizei tumorale (care asociază hiperuricemie, hiperpotasemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie) sau ale chimio- şi radioterapiei[25].

Determinările cardiace în limfoproliferările maligne sunt rareori singulare; ele se asociază cu determinări pulmonare (revărsate pleurale, insuficienţă respiratorie), renale (insuficienţă renală), infecţii localizate sau sistemice, sindrom hemoragipar sau diateză tromboembolică. Colaborarea interdisciplinară dintre hematolog, cardiolog, infecţionist, pneumolog, nefrolog şi medic de anestezie şi terapie intensivă devine astfel obligatorie, pentru stabilirea unui diagnostic corect şi a unei strategii terapeutice optime[1, 25, 29].

ÎN LEUCEMIILE ACUTE

Sunt relativ similare cu cele din limfoproliferările cronice, apar mai frecvent, însă prezintă anumite particularităţi:

- Sindromul anemic este mai sever, astfel încât manifestările cardiovasculare secundare pot reprezenta prima manifestare a bolii hematologice;
- Sindromul hemoragipar este semnificativ şi amplifică severitatea anemiei; favorizează apariţia de hemopericard, sindroame coronariene acute sau infiltrări miocardice hemoragice;
- Infiltrările miocardice şi pericardice determină frecvent tulburări de conducere sau aritmii maligne. Tamponada cardiacă hemoragică poate reprezenta modalitatea de debut a leucemiilor acute;

- Endocardita trombotică nonbacteriană se asociază adesea cu tromboze cavitare, ce amplifică riscul embolie;

- Complicaţiile infecţioase, foarte frecvente în leucemiile acute, determină afectare cardiacă variată, de tip pericardită tuberculoasă sau fungică, miocardită bacteriană, endocardită bacteriană sau fungică (uneori prin transformarea bacteriană a unei endocardite sterile trombotice);

- Tulburările hidroelectrolitice, secundare bolii sau terapiei citoreductoare favorizează apariţia aritmiilor, inclusiv forme maligne (tahicardie sau fibrilaţie ventriculară) ce determină stop cardiac. Hiperpotasemia apare în sindromul de liză tumorală sau ca reacţie adversă a chimioterapiei. Hipopotasemia este caracteristică leucemiilor acute mielomonocitară (M4) şi mielocitară (MS). Eliberarea de lizozim şi muraminidaze din monocite în urma terapiei citoreductoare determină toxicitate renală acută, cu hipopotasemie secundară [1, 25].

ÎN POLICITEMII

Policitemia vera (PV) reprezintă un sindrom mieloproliferativ caracterizat prin creşterea masei eritrocitare, a volumului sangvin şi a vâscozităţii sanguine. Manifestările cardiovasculare secundare PV sunt consecinţa creşterii volumului şi a vâscozităţii sangvine, cu favorizarea trombozelor arteriale şi venoase[1]. Ele sunt reprezentate de:

Hipertensiunea arterială (HTA) secundară apare în 50% din cazurile de PV, prin creşterea DC (creşterea volumului sangvin) şi a rezistenţei vasculare periferice (prin hipervâscozitate). Poate fi prima manifestare a bolii, greşit interpretată ca HTA esenţială; valorile TA se normalizează după iniţierea terapiei specifice PV şi a flebotomiilorl, [21, 25];

Insuficienta cardiacă secundară PV apare rar; de obicei, PV reprezintă un factor precipitant pentru decompensarea unei IC diagnosticate anterior. De asemenea, PV determină un sindrom circulator hiperkinetic cu DC crescut, care asociază şi postsarcină crescută, secundar hipervâscozităţii sanguinei, [9, 25];

Determinările vasculare în PV, augmentate de prezenţa HTA, se manifestă prin:

- *Agravarea manifestărilor aterosclerotice* coronariene (AP de efort, sindroame coronariene acute), carotidiene (accidente vasculare ischemice sau tranzitorii) şi periferice (arteriopatie obliterantă de membre inferioare, ischemie acută de membre inferioare);

- *Sindromul de hipervâscozitate* cu manifestări neurologice (cefalee, vertij, somnolenţă, comă, polineuropatii);

- *Fenomene trombotice* arteriale (accident vascular cerebral acut, sindrom coronarian acut, ischemie acută membre inferioare) sau venoase (tromboză venoasă profundă, trombembolism pulmonar, tromboză venoasă cerebrală);

- *Fenomene hemoragice* gastrointestinale, cerebrale, pulmonare sau genitourinare.

Pe lângă tratamentul etiopatogenic al PV, cu reducerea hematocritului, terapia complicaţiilor cardiovasculare în PV necesită antiagregare plachetară şi/sau anticoagulare, cu dispensarizare atentă datorită riscului hemoragic crescut intrinsec al bolii şi al acestor clase de medicamente[1, 25].

ÎN GAMAPATII MONOCLONALE

Sunt diagnosticate în stadii avansate de boală, cu evoluţie prelungită. Ele sunt reprezentate de:

Amiloidoza cardiacă apare în 90% din cazurile de amiloidoză AL sistemică ce însoţeşte mielomul multiplu. Clinic se manifestă prin IC, aritmii şi tulburări de conducere. Ecografic, amiloidoza determină aspect de cardiomiopatie restrictivă sau dilatativă, cu grosime parietală crescută, cu aspect granular, strălucitor, prin depunere de amiloid.

Prezenţa macroglosiei sau a purpurei periorbitale este patognomonică pentru apariţia amiloidozei în mielomul multiplu, însă apare doar la o treime din pacienţi.

În absenţa tratamentului specific, supravieţuirea în amiloidoza AL este de 2 ani, iar decesul apare frecvent datorită complicaţiilor cardiovasculare [1, 25, 30].

Sindromul de hipervâscozitate apare frecvent în gamapatiile monoclonale şi are expresie clinică polimorfă:

- fenomene vasculare ocluzive prin agregare plachetară, manifestate la nivel neurologic central (cefalee, somnolenţă, vertij, crize epileptice, comă) sau periferic (polineuropatii);
- fenomene hemoragipare secundare sindromului de hipervâscozitate şi alterării hemostazei prin interacţiunea cu macroglubulinele din mielomul multiplu, cu manifestări clinice severe de tip accident vascular cerebral hemoragic;
- decompensarea IC prin mecanisme multiple: hipervâscozitate, creşterea rezistenţei vasculare periferice, anemie sau hipervolemie [1, 25].

ÎN SINDROAME PROTROMBOTICE

Se definesc ca o predispoziţie pentru formarea inadecvată de trombi. Diagnosticate frecvent la tineri, trombofiliile pot avea cauze genetice sau dobândite. Clinic, prezintă manifestări venoase (tromboză venoasă profundă membre inferioare, tromboză venoasă cerebrală) sau arteriale (sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral, trombembolism pulmonar, ischemie acută periferică) [31, 32].

Trombofiliile transmise genetic

Factorul V Leiden (FVL) este cel mai frecvent sindrom protrombotic ereditar, identificat la 5% din populaţia caucaziană. FVL reprezintă un fenotip anormal al factorului V al coagulării, în care o mutaţie genică punctiformă determină înlocuirea unei molecule de arginină cu glutamină în poziţia 506. În consecinţă, factorul V devine de 10 ori mai rezistent la acţiunea enzimatică a proteinei C. Transmiterea este autozomal dominantă. Forma homozigotă a FVL creşte riscul de tromboză de peste 80 de ori, mai ales în prezenţa altor mutaţii trombofilice, în sarcină sau când se asociază cu consum de anticoncepţionale.

FVL este responsabil de 20% din cazurile de tromboză venoasă profundă. Excepţional, determină tromboze arteriale (posibil la femeile fumătoare, în tratament cu anticoncepţionale). În plus, FVL poate favoriza apariţia trombozelor placentare, cu eclampsie după săptămâna 20 sau pierderea sarcinii [31, 32].

Mutaţia G20210A a protrombinei este a doua trombofilie ereditară ca frecvenţă după FVL, fiind întâlnită la 3% din populaţie. Se caracterizează prin înlocuirea guaninei cu adenina în poziţia 20210 şi are transmitere autozomal dominantă. Nu trebuie confundată cu deficitul de protrombină, care se caracterizează prin manifestări hemoragipare severe.

Prezenţa mutaţiei G20210A a protrombinei creşte riscul de tromboze venoase profunde la nivelul membrelor inferioare sau cerebrale la femeile fumătoare în tratament cu anticoncepţionale. Nu determină tromboze arteriale [31, 32].

Metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR) este o enzimă implicată în metabolismul homocisteinei. Alterarea activităţii enzimatice a MTHFR prin mutaţii punctiforme de tip C667T şi A1298C determină creşterea nivelului seric de homocisteină, corelat cu ateroscleroză accelerată şi risc crescut de tromboză.

Mutaţiile homozigote ale MTHFR se asociază cu hiperhomocisteinemie (concentraţie serică >60 µmoli/l) şi risc înalt de tromboze arteriale, venoase sau placentare, ce determină preeclampise sau pierderea sarcinii. Formele heterozigote nu modifică concentraţia plasmatică a homocisteinei.

Administrarea de acid folie, vitamina B6 şi B12, deşi reduce nivelul seric de homocisteină, nu s-a corelat cu reducerea riscului de recurenţă al evenimentelor cardiovasculare aterosclerotice sau tromboembolice [31, 32].

Deficitul de proteină C este o trombofilie ereditară foarte rară, cu o prevalenţă de 0,5% în populaţie. Există numeroase mutaţii care determină deficit de proteină C, iar transmiterea se face autozomal dominant. Formele homozigote se asociază de la naştere cu o formă de coagulare intravasculară diseminată denumită purpura fulminans. Formele heterozigote cresc riscul de complicaţii trombotice în timpul sarcinii (tromboze venoase profunde, tromboze placentare cu eclampsie sau pierderi repetate de sarcini).

Deficitul de proteină C poate fi şi dobândit, prin reducerea sintezei (disfuncţie hepatică, tratament anticoagulant) sau creşterea consumului (sarcină, eveniment trombotic acut, sepsis, intervenţie chirurgicală majoră, coagulare intravasculară diseminată). Astfel, diagnosticul corect al deficitului genetic de proteină C necesită excluderea cauzelor de mai sus31, 32.

Deficitul de proteină S este un sindrom protrombotic foarte rar întâlnit, determinat de cel puţin 100 mutaţii genice. Deficitul de proteină S creşte riscul de tromboze venoase şi placentare şi pierderi repetate de sarcini. În plasmă, proteina S circulă legată de proteina C4b (60%) şi în formă liberă (40%). Diagnosticul deficitului genetic de proteină S necesită dozarea ambelor forme.

Forma dobândită a deficitului de proteină S apare prin reducerea sintezei (boli hepatice severe, administrarea de anticoagulante), creşterea consumului (tromboză acută, coagulare intravasculară diseminată) sau excreţie exagerată (sindrom nefrotic). De asemenea, în sarcină şi în timpul consumului de anticoncepţionale, concentraţia proteinei de legare C4b creşte, cu reducerea activităţii formei libere de proteină s31, 32.

Deficitul de antitrombină III (AT III) este cel mai rar sindrom trombofilic genetic, cu o prevalenţă de 0,2% în populaţie. Se transmite autozomal dominant. Formele homozigote nu permit supravieţuirea. Formele heterozigote favorizează trombozele venoase în sarcină, trombozele placentare sau pierderea sarcinii.

Formele dobândite ale deficitului de AT III implică reducerea sintezei (boli hepatice severe), creşterea consumului (tromboze acute, utilizarea heparinei, coagulare intravasculară diseminată, sepsis, neoplazii) sau creşterea excreţiei (sindrom nefrotic). În plus, nivelul de AT III scade în trimestrul III de sarcină sau secundar consumului de anticoncepţionale31, 32.

Trombofiliile dobândite.

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este un sindrom trombofilic dobândit ce determină o predispoziţie înaltă către tromboze şi afectarea evoluţiei sarcinilor. SAFL poate fi *primar* sau *secundar* unei boli autoimune (lupus). El se caracterizează prin prezenţa a trei tipuri de autoanticorpi cu acţiune împotriva proteinelor de legare a fosfolipidelor membranare: anticoagulantul lupic, anticorpi anticardiolipinici şi anticorpi anti-13rglicoproteina 1. Aceşti anticorpi nu sunt specifici pentru SAFL, fiind prezenţi efemer la 2-10% din populaţia sănătoasă, în infecţii (HIV, hepatită C, malarie, boli parazitare, pneumonia secundară Mycobacterium, sifilis, boala Lyme) sau după expunerea la diverse medicamente (hidralazină, chinidină, amoxicilină)32_

Diagnosticul SAFL include criterii clinice şi de laborator. Pentru un diagnostic cert sunt necesare cel puţin 1 criteriu clinic şi 1 criteriu biologic.

Criteriile clinice sunt:

- Tromboză vasculară (arterială, venoasă, vase mici). Tromboza venoasă superficială nu reprezintă un criteriu pozitiv de diagnostic pentru SAFL.

- Afectarea sarcinii de tipul moarte fetală >S Io a unui fetus normal; cel puţin o naştere prematură <S34 prin preeclampsie, eclampsie, insuficienţă placentară; sau cel puţin o moarte fetală <S 10 în absenţa anomaliilor cromozomiale parentale sau hormonale materne.

Criteriile de laborator sunt:

- Prezenţa anticorpilor antifosfolipidici la cel puţin 2 determinări la interval de 12 săptămâni şi nu mai mult de 5 ani anterior manifestării clinice.

- Prezenţa a cel puţin 1 anticorp antifosfolipidic în titru crescut: anticorpi anticardiolipinici de tip IgG şi/sau lgM sau anticorpi anti J3rglicoproteină 1 IgG sau IgM sau detectarea activităţii anticoagulantului lupic.

Diagnosticarea incidentală a SAFL la pacienţi fără tromboze vasculare nu necesită tratament. Se recomandă, însă, administrare de heparină cu greutate moleculară mică în doză profilactică pe perioada sarcinii la femeia SAFL pozitivă. La pacienţii cu SAFL dovedit şi istoric de tromboză, prevenţia secundară cu tratament anticoagulant în doză terapeutică este recomandată pe termen lung[31-33].

Diagnosticul şi atitudinea terapeutică în trombofilii.

Screeningul pentru sindroame protrombotice ereditare sau dobândite nu se recomandă de rutină la toţi pacienţii cu un prim episod de tromboză venoasă sau arterială. Suspiciunea de trombofilie în cazul unei tromboze venoase neprovocate se ridică la pacienţii cu vârstă sub 50 de ani, cu episoade trombotice recurente sau cu antecedente heredocolaterale de tromboze. Tromboza arterială secundară trombofililor poate fi întâlnită, de asemenea, la tineri, în absenţa factorilor de .risc pentru ateroscleroză. Doza medicaţiei anticoagulante nu se modifică după diagnosticarea trombofiliei[31-34].

Factorii protrombotici nu se dozează în faza acută a unei tromboze vasculare, deoarece prezenţa trombofiliei nu modifică atitudinea terapeutică imediată, ci doar decizia de anticoagulare pe termen lung. Tromboza acută determină scăderea titrului de proteine C, S şi AT III şi uneori creşterea concentraţiei anticorpilor antifosfolipidici, favorizând apariţia de rezultate fals pozitive. De asemenea, factorii trombofilici sunt modificaţi de tratamentul anticoagulant: antivitaminele K reduc concentraţia serică a proteinelor C şi S, iar heparina scade nivelul de AT III şi anticorpi antifosfolipidici. Se recomandă întreruperea medicaţiei anticoagulante anterior dozării serice a markerilor de trombofilie: 24-48 ore pentru anticoagulantele de generaţie nouă de tip non-antivitamină K, 2 săptămâni pentru antivitamine K şi cel puţin 1 săptămână pentru heparină. Este evident că trombofiliile genetice FVL sau mutaţia G2021OA a protrombinei nu sunt influenţate de tratament[32-33].

Principalii markeri trombofilici suspicionaţi în cazul unei tromboze venoase sunt prezentaţi în Tabelul 1. Identificarea acestora obligă la tratament anticoagulant pe termen lung. Cele mai frecvente trombofilii ereditare cu risc de tromboză venoasă sunt FVL (20% din cazuri) şi mutaţia G2021 OA a protrombinei (6% din cazuri). Formele homozigote pentru FVL şi mutaţia G2021 OA a protrombinei impun anticoagulare pe termen nedefinit. În schimb, diagnosticarea formelor heterozigote nu reprezintă o indicaţie de anticoagulare pe termen lung. Totuşi, la această categorie de pacienţi se poate realiza o profilaxie riguroasă în diverse situaţii cu risc pentru dezvoltarea unui eveniment trombotic venos (călătorie cu avionul, sarcina, ortostatism prelungit) şi interzicerea consumului de anticoncepţionale. Prezenţa simultană a mai multor factori protrombotici este excepţională şi necesită repetarea testelor biologice. Principalele surse de eroare pot fi: dozarea sub tratament anticoagulant oral, în faza acută a trombozei sau prezenţa insuficienţei hepatice severe[31-34].

TABELUL 1. **Dozarea factorilor trombofilici în tromboze venoase**

Factorul V Leiden - testare genetică
Mutaţia G2021OA a protrombinei - testare genetică
Activitatea proteinei C
Activitatea proteinei S
Activitatea Antitrombinei III
Concentraţia serică a homocisteinei
Anticorpi antifosfolipidici - Anticoagulantul lupic - Anticorpi anticardiolipinici

Factorii trombofilici implicaţi în etiologia trombozelor arteriale sunt redaţi în Tabelul 2. Este obligatorie excluderea cauzei aterosclerotice, inclusiv la pacienţii tineri. Principalele

trombofilii cu determinări trombotice arteriale sunt SAFL şi creşterea nivelului seric de homocisteină prin mutaţii ale MTHFR. Pentru pacienţii SAFL pozitivi, cel mai frecvent este afectat teritoriul carotidian, cu prima manifestare de tip accident vascular cerebral ischemic sau tranzitor. Prevenţia secundară a stroke-ului poate fi realizată cu antiagregant plachetar sau anticoagulant. Deficitul proteinelor C, S şi AT III este o etiologie rară a trombozei arteriale. FVL determină foarte rar tromboze arteriale, doar la femei tinere, fumătoare şi cu consum de anticoncepţionale. Mutaţia 02021 OA a protrombinei nu se asociază cu tromboze în sectorul arterial31-34_

TABELUL 2. **Dozarea factorilor trombofilici în tromboze arteriale**

Anticorpi antifosfolipidici - Anticoagulantul lupic - Anticorpi anticardiolipinici
Concentraţia serică a homocisteinei
Activitatea proteinei C
Activitatea proteinei S
Activitatea antitrombinei III
Factorul V Leiden - la femei fumătoare, în tratament cu anticoncepţionale
Profil lipidic (LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total, trigliceride)

Nu există până în prezent recomandări ferme de utilizare a noilor anticoagulante nonantivitamină K la pacienţii cu trombofilie, în prevenţie primară sau secundară. Ele pot constitui o alternativă terapeutică la pacienţii ce prezintă contraindicaţii sau complianţă redusă pentru administrarea de antivitamine K34_

În concluzie, manifestările cardiovasculare ale bolilor hematologice determină tablouri clinico-biologice foarte variate, iar colaborarea interdisciplinară dintre hematolog şi cardiolog devine esenţială pentru o conduită terapeutică optimă şi ameliorarea prognosticului bolii. Trombofilia ereditară sau dobândită, responsabilă de un eveniment trombotic, necesită un diagnostic corect, efectuat la distanţă de faza acută a trombozei şi în absenţa tratamentului anticoagulant. Identificarea unui sindrom protrombotic impune anticoagulare pe termen lung în prevenţia secundară a unei tromboze arteriale sau venoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Vladareanu AM, Vinereanu D. Bolile hematologice şi patologia cardiovasculară. În "Medicină Internă Voi II" sub redacţia Gherasim L; Editura Medicală, Bucureşti 2004; 1569-91.
2. Cho IJ, Mun YC, Kwon KH, Shin GJ. Effect of anemia correction on left ventricular structure and fi!ling pressure in anemic patients without overt heart disease. Korean J Intern Med. 2014;29(4):445-53.
3. Burns JA, Sanchez C, Beussink L, Daruwalla V, Freed BH, Selvaraj S, et al. Lack of association between anemia and intrinsic left ventricular diastolic function or cardiac mechanics in heart faiJure with preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2018 Jul 19. pii: S0002-9149(18)3 1407-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.045. Epub ahead of print.
4. Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, Kanashiro M, Watanabe J, Hayano S, et al. Impact of admission anemia on coronary microcirculation and clinica] outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. lnt Heart J. 2015;56(4):381-8.
5. Zhou Q, Shen J, Liu Y, Luo R, Tan B, Li G. Assessment of left ventricular systolic function in patients with iron deficiency anemia by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. Anatol J Cardio!. 2017;18(3):194-99.
6. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, Savonitto S, Moriei N. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. Vase Health Risk Manag. 2018;30;14:109-18.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2018 Aug 25. doi: I0.1093/eurheartj/ehy462. Epub ahead of print.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur

Heart J. 2018 Aug 25. doi: I0.1093/eur-heartj/ehy394. Epub ahead of print.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.
IO. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).Eur Heart J. 2018;39(2):119-77.
I1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
12. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.
13. Sîrbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V, et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. Anatol J Cardiol. 2018;20(1):52-9.
14. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. Circulation. 2018; 138(1): 80-98.
15. Norberg E, Odenstedt-Herges H, Rydenhag B, Oras J. Impact of acute cardiac complications after subarachnoid hemorrhage on long-term mortality and cardiovascular events. Neurocrit Care. 2018 Jun 11. doi: 10.1007/sl2028-018-0558-0. Epub ahead of print.
16. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. Immunol Res. 2017;65(1):326-30.
17. Guedeney P, Lionnet F, Ceccaldi A, Stankovic-Stojanovic K, Cohen A, et al. Cardiac manifestations in sickle cell disease varies with patient genotype. Br J Haematol. 2018; 181 (5): 664-71.
18. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. Br J Haematol. 2017;178(2):319-26.
19. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), lnternational Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
20. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(39):2733-79.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
22. Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Diagnosis and treatment of cardiac lron overload in transfusion-dependent thalassemia patients. Expert Rev Hematol. 2018; 11(6):71-79.
23. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Bar6n-Esquivias G, Bogaert J, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guide-

lines for the diagnosis and management of pericardial disease: the Task Force for the diagnosis and management of pericardial disease of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-64.
24. lnţă O. Complicaţii cardiovasculare ale tratamentului oncologic. În „Mic Tratat de Cardiologie" Ed a II-a sub redacţia Ginghină C; Editura Academiei Române, Bucureşti 2017; 1111-24.
25. Force T, Chen MH. The cancer patient and cardiovascular disease. In "Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine" 9th Edition; Elsevier Saunders 2013; 1893-903.
26. Florescu M, Mihalcea D, Vinereanu D. Actualităţi în cardio-oncologie. În "Actualităţi în medicină internă" sub redacţia Gherasim L, Oproiu IA; Editura Medicală, Bucureşti 2017;273-307.
27. Habib G, Thuny F, Van Camp G, Matskeplishvili S. Endocarditis. In The EACVI textbook of echocardiography. Second Edition. Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G, Badano L; Oxford University Press; 344-53.
28. Maese L, Li KD, Xu X, Afify Z, Paxton CN, Putnam A. Acute leukemia and concurrent mediastinal germ cel! tumor: case report and literature review. Fetal Pediatr Pathol. 2017;36(2): 168-76.
29. Mihalcea D, Florescu M, Vinereanu D. Mechanisms and genetic susceptibility of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. Am J Ther. 2017;24(I):e3-11.
30. Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, et al. Therapies for cardiac light chain amyloidosis: An update. Int J Cardio!. 2018;271:152-60.
31. Ticulescu R. Afectarea cardiovasculară în alte condiţii patologice. În „Mic Tratat de Cardiologie" Ed a ll-a sub redacţia Ginghină C; Editura Academiei Române, Bucureşti 2017; 1079-1 IO.
32. Weitz JI. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In "Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine" 9th Edition; Elsevier Saunders 2013; 1844-67.
33. Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - an update. Vasa. 2018:1-14.
34. Bertoletti L, Benhamou Y, Bejot Y, Marechaux S, Cheggour S, Aleii B, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: a narrative review. Blood Rev. 2018;32(4):272-79.

CAPITOLUL

46

Complicaţiile cardiovasculare ale tratamentului oncologic

Efectele tratamentului oncologic asupra aparatului cardiovascular 939
Strategii de diagnostic şi tratament..... 943
Disfuncţia cardiacă..... 943
Boala coronariană ischemică 946
Valvulopatiile 947
Tulburările de ritm şi conducere 948
Hipertensiunea arterială 949
Boala tromboembolică 950
Boala arterială periferică..... 952
Accidentul vascular cerebral..... 952
Hipertensiunea pulmonară..... 952
Bolile pericardului 953
Strategii pentru limitarea complicaţiilor cardiovasculare induse de agenţii oncologici 953
Antraciclinele 953
Terapia ţintită HER2 954
Analogii pirimidinici 954
Inhibitorii căii de semnalizare a VEGF 954
Radioterapia 954
Bibliografie 955

EFECTELE TRATAMENTULUI ONCOLOGIC ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

Disfuncţia cardiacă şi insuficienţa cardiacă, denumite în practică prin termenul de *cardiotoxicitate,* sunt cele mai severe efecte adverse cardiovasculare ale tratamentului oncologic, fiind asociate cu rate înalte de morbiditate si mortalitate[1]. În documentul de consens l experţilor, publicat în 2014 de către ASE şi EACVI, a fost introdus un termen mai precis pentru disfuncţia cardiacă indusă de tratamentul oncologic şi anume cel de *CTRCD (Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction)2.* Prin consensul experţilor, disfuncţia cardiacă indusă de tratamentul oncologic este definită ca *reducerea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng cu >10% până la o valoare sub limita inferioară a normalului (considerată a fi valoarea de 50% în ecocardiografia transtoracică 2DJ*[1,2]. Această reducere a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng trebuie să fie confirmată la 2-3 săptămâni printr-o reevaluare ecocardiografică. Disfuncţia cardiacă indusă de tratamentul oncologic poate fi simptomatică sau asimptomatică şi, de asemenea, se ia în discuţie conceptul de reversibilitate[2]:

- CTRCD *reversibilă:* ameliorarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng, care diferă cu <5% faţă de valoarea iniţială[2];
- CTRCD *parţial reversibilă:* ameliorarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng cu 2:10% faţă de cea mai mică valoare înregistrată, rămânând însă mai mică cu >5% faţă de valoarea iniţială[2];
- CTRCD *ireversibilă:* ameliorarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng cu <10% faţă de cea mai mică valoare înregistrată, rămânând mai mică cu >5% faţă de valoarea iniţială[2];

- CTRCD *indeterminată:* lipsa datelor în dinamică[2].

Aproape toate tipurile de tratament oncologic, atât chimia-, cât şi radioterapic, pot induce cardiotoxicitate, însă există o mare variabilitate legată de incidenţă, momentul apariţiei (fie imediat după expunere, fie tardiv, chiar la 10-20 de ani de la expunere), precum şi de caracterul reversibil sau ireversibil al acesteia

În ceea ce priveşte *cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie,* Tabelul 1 prezintă date cu privire la incidenţa disfuncţiei cardiace induse de diferite clase de agenţi chimioterapici.

TABELUL 1. **Incidenţa disfuncţiei cardiace induse de diferite clase de agenţi chimioterapici.** a = **folosit în combinaţie cu antraciclinele şi cu ciclofosfamida;** h = **folosit concomitent cu antraciclinele.** Adaptat după (1).

Clasa de agenţi chimioterapici	Incidenţa disfuncţiei ventriculului stâng (%)
AGENŢI CHIMIOTERAPICI DE TIP I	
Antracicline (dependenţă de doză)	
Doxorubicina (Adriamicina) 400 mg/m² 550 mg/m² 700 mg/m²	 3-5 7-26 18-48
Idarubicina (>90 mg/m²)	5-18
Epirubicina (>900 mg/m²)	0.9-11.4
Mitoxantrona (>120 mg/m²)	2.6
Antracicline lipozomale (>900 mg/m²)	2
Agenţi alchilanţi	
Ciclofosfamida	7-28
Ifosfamida <10 g/m² 12.5-16 g/m²	 0.5 17
Antimetaboliţi	
Clofarabina	27
Agenţi antimicrotubuli	
Docetaxel	2.3–13
Paclitaxel	<1
AGENŢI CHIMIOTERAPICI DE TIP II	
Anticorpi monoclonali	
Trastuzumab	1.7–20.1[a]
Bevacizumab	1.6–4b
Pertuzumab	0.7-1.2
Inhibitori de tirozinkinaze cu moleculă mică	
Sunitinib	2.7-19
Pazopanib	7-11
Sorafenib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib mesilat	0.2-2.7
Lapatinib	0.2-1.5
Nilotinib	1
Inhibitori de proteazomi	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Clasă incertă	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

Dintre numeroasele clase de agenţi chimioterapici care pot induce disfunctie cardiacă *antraciclinele* şi *trastuzumabul* a fost cel mai intens studiate. Pornind de la potenţialul acestora de a induce leziuni ireversibile şi, respectiv, reversibile asupra aparatului cardiovascular, s-a propus o clasificare a agentilor chimioterapici în două tipuri, antraciclin;le reprezentând prototipul pentru agenţii chimioterapici de tip I şi trastuzumabul prototipul pentru agenţii chimioterapici de tip II3, [4]_ Această clasificare s-a extins şi pentru a defini două tipuri diferite de cardiotoxicitate, ale căror caracteristici sunt redate în Tabelul 22.

Cardiotoxicitatea de tip I este indusă de ag_enţii de chimioterapie clasică (antracicline, m1toxantronă, agenţi alchilanţi, agenţi antimicrotubuli, antimetaboliţi), având ca prototip toxicitatea antraciclinelor[4], [5, 6, 7]. Agenţii chimioterapici de tip I sunt citotoxici si induc pierdere de masă celulară (necroză/apoptoză), ceea ce determină leziuni cardiovasculare progresive şi, în mare măsură, ireversibile, fiind asociaţi cu rate înalte ale mortalităţii cardiovasculare[4], [5, 6, 7]. S-a demonstrat ·că aceşti agenţi produc leziuni ultrastructurale la biopsiile endomiocardice (vacuole, dezorganizare a

TABELUL 2. **Caracteristici ale cardiotoxicităţii tip I şi II.** Adaptat după (2).

	Cardiotoxicitate tip I	Cardiotoxicitate tip Ii
Prototipul agentului chimioterapic	**Doxorubicina**	**Trastuzumab**
Evoluţia clinică şi răspunsul la tratamentul de insuficienţă cardiacă	Se poate stabiliza, însă leziunile sunt permanente şi ireversibile; recurenţă în luni/ani care poate fi precipitată de factori de stres cardiac.	Probabilitate mare de recuperare (la sau aproape de nivelul iniţial) în 2-4 luni de la întreruperea tratamentului cardiotoxic (reversibilă).
Dependenţă de doză	Efect cumulativ, dependent de doză.	Independenţă de doză.
Efecte la reluarea tratamentului	Probabilitate crescută de disfuncţie cardiacă recurentă, progresivă. Poate determina insuficienţă cardiacă intratabilă sau deces.	Dovezi în ce priveşte siguranţa reluării tratamentului.
Modificări ultrastructurale	Vacuole, dezorganizare şi distrucţie a miofibrilelor, necroză (se pot diminua în timp).	Aparent fără leziuni ultrastructurale (însă incomplet studiate).

miofibrilelor şi necroză) şi eliberarea de markeri de injurie miocardică (troponine), consecinţă a lezării şi pierderii cardiomiocitelor[4], [5, 6, 7]. În pl.us, există o relaţie de dependenţă directă între doza cumulativă de antracicline şi incidenţa disfuncţiei cardiace[4], [5, 6, 7]. Există însă şi o variabilitate a susceptibilităţii pacienţilor la antracicline, unii pacienţi putând tolera dozele standard de antracicline fără a dezvolta complicaţii, în timp ce alţi pacienţi pot dezvolta cardiotoxicitate încă după prima doză de antracicline[1]. Cel mai probabil mecanism fiziopatologic al cardiotoxicităţii induse de antracicline este reprezentat de stresul oxidativ, cardiomiocitele fiind lezate prin generarea de specii reactive de oxigen şi prin peroxidarea lipidelor din membrana celulară[1]. Recent, s-a descris faptul că leziunile sunt mediate de topoizorneraza-llb prin formare de complexe ternare (topoizomeraza-IIb-antracicline-ARN) care induc ruptura lanţurilor de ARN şi modificări în transcripţia mesajului genetic cu producere ulterioară de anomalii în biogeneza mitocondrială şi formare de specii reactive de oxigen[2].

Cardiotoxicitatea indusă de antracicline poate fi *acută, precoce sau tardivă. Toxicitatea acută* apare la aproximativ 1% din pacienţi imediat după infuzia antraciclinelor, este de obicei reversibilă şi este reprezentată, în general, de aritmii supraventriculare, disfuncţie sistolică tranzitorie a ventriculului stâng şi modificări pe traseul ECG[1]. Disfuncţia cardiacă acută poate reflecta însă şi injurie miocitară, care poate evolua ulterior spre cardiotoxicitate precoce sau tardivă[1]. Cu toate că nu există strategii eficiente pentru a stabili dacă disfuncţia cardiacă acută este reversibilă sau progresivă, creşterea biomarkerilor cardiaci, în acest context, poate reprezenta o metodă de identificare a pacienţilor cu risc de a dezvolta pe termen lung cardiotoxicitate[1]. *Cardiotoxicitatea precoce* se manifestă în primul an de tratament, iar *cardiotoxicitatea tardivă* poate să apară după câţiva ani (în medie, 7 ani de la tratament)[1]. Cardiotoxicitatea indusă de antracicline este, cel mai probabil, un fenomen progresiv, caracterizat printr-un declin continuu al fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng[1]. Mulţi dintre pacienţi pot fi asimptomatici iniţial, manifestările clinice apărând după câţiva ani, frecvent în condiţiile unor factori precipitanţi, ceea ce sugerează faptul că antraciclinele alterează mecanismele compensatorii de la nivel cardiac[1]. Dacă disfuncţia cardiacă indusă de antracicline este depistată precoce şi tratată prompt cu medicaţie cardioprotectoare, pacienţii pot prezenta o ameliorare a funcţiei cardiace[1]. Contrar, dacă diagnosticul se face tardiv, insuficienţa cardiacă devine, în mod tipic, foarte rezistentă la tratament[1]. Factorii de risc pentru cardiotoxicitatea tip I sunt redaţi în Tabelul 3. Pacienţii care asociază unul sau mai mulţi factori de risc trebuie să fie foarte atent mon-

torizaţi sau chiar să primească regimuri chimioterapice alternative.

TABELUL 3. **Factori de risc pentru dezvoltarea cardiotoxicităţii induse de antracicline (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin) sau antracendione (mitoxantrona).** Adaptat după (I).

Factori de risc pentru dezvoltarea cardiotoxicităţii induse de antracicline sau antracendione
Doza cumulativă
Sex feminin
Vârsta: >65 de ani sau <18 ani
Insuficienţa renală
Radioterapie toracică concomitentă sau anterioară
Chimioterapie concomitentă cu: agenţi alchilanţi sau antimicrotubuli; terapii imunologice sau moleculare ţintite
Afecţiuni preexistente: boală cardiacă asociată cu stres parietal crescut; hipertensiune arterială; factori genetici

Cardiotoxicitatea de tip I este indusă de agenţii chimioterapici noi, de terapie moleculară ţintită (anti-HER2, agenţi antiangiogenici, inhibitori ai BCR-ABL etc.), având ca prototip toxicitatea indusă de trastuzumab[4, 5, 6, 7]. Agenţii chimioterapici de tip II nu induc pierdere de masă celulară, ci doar disfuncţie celulară (mitocondrială/proteică) care determină disfuncţie cardiacă tranzitorie, în mare măsură reversibilă (la întreruperea trastuzumab sau după administrarea medicaţiei de insuficienţă cardiacă) şi neasociată cu rate înalte ale mortalităţii cardiovasculare[4, 5, 6, 7]. Nu s-a descris o relaţie dependentă de doză şi nici prezenţa de leziuni ultrastructurale la biopsiile endomiocardice, deşi aceste aspecte nu au fost studiate în întregime[2]. Spre deosebire de cardiotoxicitatea indusă de antracicline, cea indusă de trastuzumab se manifestă, în mod tipic, în timpul tratamentului, ceea ce a permis implementarea de diverse protocoale de monitorizare a cardiotoxicităţii pe durata tratamentului chimioterapic[1]. Mecanismul fiziopatologic al disfuncţiei cardiace induse de trastuzumab este reprezentat de modificările structurale şi funcţionale de la nivelul proteinelor contractile şi mitocondriilor, cu moarte celulară doar în situaţii excepţionale, ceea ce explică potenţialul reversibil al disfuncţiei cardiace[1]. Factorii de risc pentru cardiotoxicitatea tip II sunt redaţi în Tabelul 4.

TABELUL 4. **Factori de risc asociaţi cu dezvoltarea cardiotoxicităţii induse de tratamentul cu agenţi anti-HER2 sau antiangiogenici.** Adaptat după (I).

Agenţi chimioterapici	Factori de risc pentru disfuncţia cardiacă
Agenţi anti-HER2	
Anticorpi monoclonali: trastuzumab, pertuzumab **Inhibitori de tirozinkinaze (TKI): lapatinib**	- Tratament concomitent sau anterior cu antracicline (interval scurt între încheierea tratamentului cu antracicline şi începerea tratamentului cu anti-HER2) - Vârsta înaintată (>65 ani) - BMI >30 kg/m^2 - Disfuncţie sistolică a ventriculului stâng în antecedente - Hipertensiune arterială - Radioterapie toracică în antecedente
Agenţi antianglogenici	
Anticorpi monoclonali: bevacizumab, ramucirumab	- Insuficienţă cardiacă preexistentă, boală coronariană semnificativă, valvulopatii ale cordului stâng (ex. regurgitare mitrală), cardiomiopatie ischemică cronică - Tratament anterior cu antracicline
Inhibitori de tirozinkinaze (TKI): sunitinib, pazopanib, axitinib, neratinib, afatinib, sorafenib, dasatinib	- Hipertensiune arterială - Boală cardiacă preexistentă

În ceea ce priveşte *cardiotoxicitatea indusă de radioterapie,* incidenţa reală este dificil de evaluat din mai multe motive: durata lungă de timp dintre expunere şi dezvoltarea cardiotoxicităţii; administrarea concomitentă frec-

ventă a chimioterapiei cardiotoxice; îmbunătăţirea continuă a tehnicilor de radioterapie precum şi dificultatea de a stabili cert o legătură de cauzalitate între disfuncţia cardiacă şi radioterapia anterioară [1]. Factorii de risc identificaţi pentru cardiotoxicitatea indusă de radioterapie sunt redaţi în Tabelul 5. Efectele cardiace toxice induse de radioterapie au la bază producerea de leziuni micro- şi macrovasculare, cu inflamaţie şi fibroză cardiovasculară reactive[8]. Cardiotoxicitatea se poate manifesta *acut,* sub forma miocarditei acute induse de radioterapie, care se însoţeşte de disfuncţie cardiacă uşoară, însă cel mai adesea apar tardiv, la câţiva ani după expunere[8]. Cardiotoxicitatea *tardivă* se poate manifesta fie ca fibroză miocardică difuză, însoţită de disfuncţie sistolică şi diastolică severă, tulburări de conducere şi disfuncţie autonomă sau sub forma cardiomiopatiei restrictive, cu disfuncţie diastolică severă şi semne şi simptome de insuficienţă cardiacă dreaptă[8].

TABELUL 5. **Factori de risc asociaţi cu dezvoltarea cardiotoxicităţii induse de radioterapie.** Adaptat după (8).

Factori de risc pentru cardiotoxicitatca indusă de radioterapie
- Radioterapie la nivelul toracelui anterior sau hemitoracelui stâng
- Doză cumulativă crescută (>30 Gy)
- Vârsta tânără (<50 ani)
- Doze fracţionate crescute (>2 Gy/zi)
- Tumoră localizată la nivelul sau în vecinătatea cordului
- Absenţa protecţiei cardiace
- Chimioterapie concomitentă (în special cu antracicline)
- Factori de risc cardiovascular asociaţi (ex. diabet zaharat, fumat, obezitate, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie)
- Boală cardiacă preexistentă

STRATEGII DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

DISFUNCŢIA CARDIACĂ

S-a constatat că simptomele de cardiotoxicitate devin manifeste clinic abia după ce s-au constituit deja leziuni miocardice ireversibile[2]. De asemenea, dacă se diagnostichează tardiv, cardiotoxicitatea este adesea rezistentă la tratament[2]. Contrar, dacă disfuncţia cardiacă este depistată precoce, administrarea promptă a medicaţiei cardioprotectoare poate încetini progresia sau poate preveni dezvoltarea insuficienţei cardiace[2]. În plus, dacă disfuncţia cardiacă se depistează precoce, oncologul poate adopta decizii cu privire la reducerea toxicităţii tratamentului administrat[2]. Prin urmare, managementul cardio-oncologic al pacienţilor trebuie să se axeze pe depistarea şi tratarea precoce, pentru a permite pacienţilor să îşi continue şi finalizeze tratamentul oncologic.

Primul pas constă în *identificarea pacienţilor cu risc crescut de a dezvolta disfuncţie cardiacă.* Aceasta presupune evaluarea atentă a fiecărui pacient, înaintea începerii tratamentului oncologic, pentru identificarea unor eventuali *factori de risc pentru cardiotoxicitate.* Evaluarea riscului iniţial de cardiotoxicitate trebuie să includă şi *istoricul pacientului, examenul obiectiv şi evaluarea iniţială a funcţiei cardiace.* În plus, pot fi dozaţi şi *biomarkerii cardiaci* (BNP, NT-proBNP şi troponinele). Este foarte important să se depisteze de la început disfuncţia cardiacă subclinică, deoarece aceasta poate influenţa alegerea chimioterapiei, indicaţia pentru administrarea medicaţiei cardioprotectoare sau pentru monitorizare cardiologică mai frecventă [1]. Se recomandă ca ulterior, pe parcursul tratamentului oncologic, să se efectueze *monitorizări frecvente ale pacienţilor în scopul depistării precoce a cardiotoxicităţii* [1]. Frecvenţa acestor evaluări nu este clar stabilită, ea se individualizează în funcţie de tipul de tratament oncologic, toxicitatea şi doza cumulativă a agenţilor chimioterapici, durata protocolului chimioterapic, precum şi de riscul fiecărui pacient. Pentru pacienţii cu risc scăzut, evaluarea ar trebui efectuată la fiecare 4 cicluri de tratament cu trastuzumab sau după 200 mg/m^2 de doxorubicină, sau echivalentul acesteia în cazul tratamentului cu antracicline [1]. O supraveghere mai

frecventă trebuie luată în considerare pentru pacienţii cu risc crescut de cardiotoxicitate[1].

Mij Joacele de evaluare a pacienţilor oncologici pentru depistarea cardiotoxicităţii sunt reprezentate de metode de imagistică cardiacă (ecocardiografia, imagistica nucleară, rezonanţa magnetică cardiacă) şi biomarkeri cardiaci (troponina, peptide natriuretice), cu recomandarea folosirii aceleiaşi metode în cursul monitorizărilor periodice. In Tabelul 6, sunt prezentate metodele recomandate în prezent pentru depistarea cardiotoxicităţii şi valorile prag folosite pentru identificarea acesteia, în funcţie de fiecare metodă în parte.

Diagnostic şi tratament

Inaintea începerii chimioterapiei trebuie efectuată o evaluare atentă a pacientului. Dacă *riscul de cardiotoxicitate este înalt,* conform factorilor de risc prezentaţi, se recomandă corectarea promptă a factorilor de risc şi iniţierea profilactică a medicaţiei cardioprotectoare[1]. Pacienţii oncologici cu risc iniţial scăzut, însă la care urmează să se administreze o doză cumulativă totală crescută de antracicline (peste 250-300 mg/m^2 doxorubicină sau echivalent), reprezintă, de asemenea, potenţiali candidaţi pentru iniţierea tratamentului cardioprotector[1]. Există dovezi din studii referitoare

TABELUL 6. **Metodele recomandate în prezent pentru depistarea cardiotoxicităţii. FEVS = fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; SGL prin STE = speckle tracking.** Adaptat după (I, 2).

Tehnica recomandată	Criterii de definire a cardiotoxicităţii	Avantaje	Limite majore
Ecocardiografie transtoraclei: • **FEVS 3D** • **FEVS 2D prin metoda Simpson** • **SGL prin STE**	• FEVS: reducere cu >10%, până la o valoare sub limita inferioară a normalului • SGL: reducere cu >15% (poate sugera risc de cardiotoxicitate)	• Disponibilitate largă • Lipsa iradierii • Informaţii hemodinamice, precum şi asupra altor structuri cardiace	• Dependenţa de caiitatea imaginii •Variabilitate interobservator •SGL: variabilitate în funcţie de soft-ul folosit, condiţii tehnice stricte
Imagistici nucleari cardlaci: • **(MUGA) Angiografie multi-gated cu radionuclizl**	• FEVS: reducere cu >10%, până la o valoare <50%	• Reproductibilitate	•Iradiere •Informaţii limitate cu privire la structura şi funcţia altor structuri cardiace
Rezonanţa magnetici cardiaci	• Utilizată dacă alte tehnici sunt nondiagnostice sau dacă FEVS are o valoare „borderline"	• Acurateţe, reproductibilitate • Depistarea fibrozei miocardice difuze prin TI/T2 mapping şi evaluarea fracţiei volumului extracelular (ECVF)	• Disponibilitate limitată • Complianţa pacientului: claustrofobie, ţinerea respiraţiei, durata lungă a achiziţiei imaginilor
Blomarkeri cardiaci: • **Troponina I** • **Troponina I cu sensibilitate inalti** • **BNP** • **NT-proBNP**	• Creşterea enzimatică identifică pacienţii care primesc tratament cu antracicline şi care ar beneficia de tratament cardioprotector cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei • Rolul dozării de rutină a BNP şi NT-proBNP în monitorizarea periodică a pacienţilor cu risc crescut necesită investigaţii suplimentare	• Acurateţe, reproductibilitate • Disponibilitate largă • Sensibilitate înaltă	• Date insuficiente pentru interpretarea creşterilor subtile • Variabilitate între diferite kituri • Nu este stabilit rolul în evaluările de rutină

la rolul cardioprotector al enalaprilului şi carvedilolului în acest sens [1]. Tabelul 7 prezintă metodele terapeutice cu potenţial cardioprotector, pentru care există dovezi din studii clinice [1].

TABELUL 7. **Metode de reducere a cardiotoxicităţii induse de chimioterapie.** Adaptat după ([1], 5).

Agent chimioterapic	Metode de cardioprotcctie
Toţi agenţii de chimioterapie	- Identificarea şi tratarea factorilor de risc cardiovascular - Tratarea comorbidităţilor (boală coronariană, insuficienţă cardiacă, boală arterială periferică, HTA) - Minimizarea iradierii cordului - În cazul alungirii intervalului QT sau a torsadei vârfurilor: - Evitarea medicaţiei cu risc de alungire a QT - Corectarea dezechilibrelor electrolitice
Antracicline şi analogi	- Limitarea dozei cumulative (mg/m^2): - Daunorubicina <800 - Doxorubicina <360 - Epirubicina <720 - Mitoxantrona <160 - Idarubicina <150 - Doxorubicina lipozomală sau administrarea în infuzie continuă a doxorubicinei - Dexrazoxona - IECA sau sartani - Betablocante - Statine - Efort fizic aerob
Trastuzumab	- IECA - Betablocante

Pacienţii oncologici cu *insuficienţă cardiacă preexistentă sau cu disfuncţie semnificativă a ventriculului stâng înaintea începerii tratamentului oncologic* necesită o abordare multidisciplinară, cu evaluarea raportului risc-beneficiu şi luarea de decizii privind alegerea unui regim chimioterapic non-cardiotoxic, administrarea preparatelor de antracicline cu cardiotoxicitate redusă (doxorubicină lipozomală), reducerea dozelor de chimioterapie şi/sau administrarea medicaţiei cardioprotectoare specifice (IECA, betablocante, antagonişti de aldosteron sau dexrazoxonă) [1]. Dexrazoxona este un agent chelator al fierului intracelular care previne disfunctia cardiacă indusă de doxorubicină [1•] Admini trarea concomitentă a dexrazoxonei cu doxorubicina poate fi o alternativă la înlocuirea ,doxorubicinei la pacienţii cu risc crescut [1]. In Europa, folosirea dexrazoxonei este aprobată doar la pacienţi adulţi cu neoplasm mamar avansat sau metastatic care au primit o doză cumulativă de doxorubicină peste 300 mg/m^2 sau de epirubicină peste 540 mg/m^2 şi care ar beneficia de continuarea terapiei cu antracicline [1•] Pe parcursul tratamentului, se poate iniţia tratamentul cardioprotector la pacienţii care primesc doze crescute de antracicline şi care prezintă creştere a troponinei, existând dovezi pentru folosirea enalaprilului în acest sens [1•]

Pacienţii care dezvoltă disfuncţie asimptomatică a ventriculului stâng pe parcursul tratamentului, ce întruneşte criteriile de definire a cardiotoxicităţii, sunt consideraţi a avea insuficienţă cardiacă stadiu B şi necesită iniţierea a cel puţin uneia din clasele de medicaţie specifice insuficienţei cardiace [1], 9. Există dovezi pentru enalapril şi carvedilol în ameliorarea sau chiar recuperarea disfuncţiei ventriculului stâng în acest context!, 9_

În ceea ce priveşte *pacienţii care dezvoltă reducere a SGL* în cursul chimioterapiei, aceştia sunt consideraţi a fi la risc crescut de a dezvolta cardiotoxicitate, însă lipsesc recomandările clare legate de oprirea, întreruperea sau reducerea dozelor chimioterapiei bazate pe reducerea izolată a SGL [1].

Pacienţii care dezvoltă insuficienţă cardiacă în timpul sau după încheierea tratamentului trebuie trataţi conform recomandărilor de tratament al insuficienţei cardiace [1], 9_ Aceşti pacienţi trebuie evaluaţi de o echipă multidisciplinară care, în funcţie de severitatea disfuncţiei ventriculului stâng, clasa clinică a insuficienţei

cardiace, prognosticul oncologic şi eficienţa chimioterapiei, va decide necesitatea şi durata întreruperii chimioterapiei. Dacă, după introducerea tratamentului de insuficienţă cardiacă, se obţine ameliorarea disfuncţiei cardiace, se poate lua în discuţie reluarea tratamentului oncologic, însă medicaţia cardioprotectoare nu trebuie întreruptă [1].

Supravieţuitorii pe termen lung ai unei neoplazii trebuie informaţi asupra riscului de cardiotoxicitate tardivă şi trebuie încurajaţi să efectueze evaluări cardiologice periodice prin ecocardiografie şi dozare de BNP sau NT-proBNP. Frecvenţa acestora depinde de tipul de tratament oncologic administrat şi statusul pacientului, nefiind recomandări clare în acest sens. La risc crescut sunt în special acei pacienţi care au primit doze cumulative crescute de antracicline sau care au prezentat disfuncţie cardiacă în timpul tratamentului [1]. Orice simptom de insuficienţă cardiacă trebuie să atragă atenţia şi să fie investigat. La pacienţii cu tratament de insuficienţă cardiacă, se recomandă continuarea acestuia pe termen indefinit, în majoritatea cazurilor, el putându-se întrerupe doar la acei pacienţi asimptomatici care prezintă recuperarea funcţiei cardiace şi la care nu se va mai administra tratament oncologic [1].

BOALA CORONARIANĂ ISCHEMICĂ

Ischemia miocardică poate fi consecinţa administrării unor agenţi chimioterapici (fluoropirimidine, săruri de platină, agenţi antiangiogenici) sau a radioterapiei supradiafragmatice şi, uneori, infradiafragmatice [1, 8]. Mecanismele fiziopatologice, redate în Tabelul 8, sunt variate, incluzând atât efecte vasospastice directe, producerea de injurie endotelială sau tromboză arterială acută, cât şi modificări ale metabolismului lipidic, cu accelerarea dezvoltării aterosclerozei premature [1].

Diagnostic şi tratament

Algoritmul de diagnostic şi management al bolii coronariene la pacienţii oncologici este

TABELUL 8 **Mecanisme fiziopatologice ale bolii coronariene ischemice induse de tratamentul oncologic.** Adaptat după (I, 4)

Tratament oncologic	Mecanism fiziopatologic
Fluoropirimidine (5-FU, capecitabin, gemcitabin)	• Injurie endotelială • Vasospasm
Săruri de platină (cisplatin)	• Status procoagulant • Tromboză arterială
Inhibitori de VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	• Tromboză arterială • Status procoagulant • Injurie endotelială
Radioterapie	• Injurie endotelială • Ruptura plăcii • Tromboză

acelaşi ca în populaţia generală, intervenind însă unele particularităţi. Tabloul clinic este deseori atipic, prevalenţa ischemiei silenţioase fiind crescută, datorită neurotoxicităţii radio- şi chimioterapiei [1]. Pacienţii cu boală coronariană ischemică preexistentă, înainte de începerea tratamentului oncologic, sunt la risc crescut de apariţie a vasospasmului coronarian indus de chimioterapia cu fluoropirimidine (5-FU, capecitabin, gemcitabin), nitraţii şi blocantele canalelor de calciu fiind extrem de eficiente în prevenirea acestuia [4]. O problemă specială o reprezintă dezvoltarea trombocitopeniei secundare chimioterapiei, care limitează opţiunile de tratament, medicaţia antiagregantă sau anticoagulantă având risc crescut de sângerare şi fiind adesea contraindicată [1]. În cazul radioterapiei, există, de obicei, o lungă perioadă de latenţă, pacienţii devenind simptomatici după circa 10 ani de la tratamentul iniţial [1]. La pacienţii cu istoric de radioterapie toracică, chiar dacă sunt asimptomatici, se recomandă monitorizare pe termen lung pentru depistarea bolii coronariene, începând cu 5 ani postradioterapie şi cu reevaluare ulterioară la fiecare 5 ani [1]. La pacienţii care au efectuat radioterapie la nivel cervical, se poate lua în discuţie evaluarea prin ecografie Doppler la nivelul arterelor carotide, pentru depistarea aterosclerozei subclinice în cadrul evaluării complete a riscului cerebrovascular [1, 8].

VALVULOPATIILE

Tratamentul chimioterapic nu afectează direct valvele cardiace, valvulopatiile putând fi secundare radioterapiei, endocarditei infecţioase sau disfuncţiei de ventricul stâng [8]. Valvulopatiile induse de radioterapie sunt relativ frecvente, afectând circa 10% dintre pacienţi, fiind consecinţa fibrozei şi calcificării rădăcinii aortice, cuspelor aortice, inelului mitral şi bazei sau porţiunii mijlocii a cuspelor mitrale, cu respectarea marginilor cuspelor şi comisurilor valvularei, [8].

Diagnostic şi tratament

Algoritmul diagnostic al valvulopatiilor induse de tratamentul oncologic este similar populaţiei generale, ecocardiografia fiind metoda principală de diagnostic [1, 2]. Examinarea prin RM sau CT cardiac poate fi folosită pentru evaluarea severităţii leziunilor valvulare, examinarea CT fiind însă utilă în special pentru evaluarea calcificărilor extensive ale aortei ascendente induse de radioterapie, care pot creşte riscul operator sau chiar pot contraindica intervenţia chirurgicală deschisă [1]. La pacienţii oncologici, intervenţiile de chirurgie cardiacă pot fi, de asemenea, complicate de prezenţa fibrozei mediastinale, friabilităţii tisulare cu dificultăţi în vindecarea plăgii şi asocierii frecvente a bolii coronariene, disfuncţiei miocardice sau afectării pericardului induse de tratamentul oncologic [1]. În aceste cazuri, implan-

TABELUL 9. **Agenţi chimioterapici asociaţi cu inducerea de tulburări de ritm şi conducere.** Adaptat după (1, 5).

Tip de tulburare de ritm sau conducere	Agent chimioterapic
Bradicardie	trioxid de arsen, bortezomib, capecitabina, cisplatin, ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, 5-FU, ifosfamida, IL-2, metotrexat, mitoxantron, paclitaxel, rituximab, talidomida
Tahicardie sinusali	antracicline, carmustina
Bloc atrioventricular	antracicline, trioxid de arsen, bortezomib, ciclofosfamida, 5-FU, mitoxantrona, rituximab, taxani, talidomida
Tulburiri de conducere	antracicline, cisplatin, 5-FU, imatinib, taxani
Fibrilaţie atriali	agenţi alchilanţi (cisplatin, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan), antracicline, antimetabolizanţi (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), IL-2, interferon, rituximab, romidepsin, TKis cu moleculă mică (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inhibitori de topoizomerază II (amsacrina, etoposid), taxani, alcaloizi de vinca
Tahicardii supraventriculare	agenţi alchilanţi (cisplatin, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan), amsacrina, antracicline, antimetabolizanţi (capecitabina, 5-FU, metotrexat), bortezomib, doxorubicina, IL-2, interferon, paclitaxel, ponatinib, romidepsin
Tahicardie/fibrilaţie ventriculari	agenţi alchilanţi (cisplatin, ciclofosfamida, ifosfamida), amsacrina, antimetaboliţi (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), trioxid de arsen, doxorubicina, IL-2, interferon, metotrexat, paclitaxel, inhibitori de protează (bortezomib, carfizomib), rituximab, romidepsin
Alungirea intervalului QT	trioxid de arsen, inhibitori ai histon deacetilazei (depsipeptid, vorinostat), antracicline (doxorubicina), inhibitori de tirozinkinaze (axitinib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib)
Moarte subiti cardiaci	antracicline (foarte rar), trioxid de arsen (prin torsada vârfurilor), 5-FU (probabil legat de ischemie sau spasm coronarian), interferon, nilotinib, romidepsin

tarea percutană transcateter de valvă artificială poate reprezenta o opţiune terapeutică de preferat chirurgiei deschise [1].

TULBURĂRILE DE RITM ŞI CONDUCERE

Tratamentul oncologic poate induce un spectru larg de tulburări de ritm şi conducere, redate în Tabelul 9, unele dintre acestea putând fi intens simptomatice sau cu risc vital şi impunând modificarea regimului terapeutic [1].

Alungirea intervalului QT este o problemă frecvent întâlnită, fiind indusă de agenţii chimioterapici enumeraţi în Tabelul 9, dar şi de alţi factori predispozanţi care sunt prezentaţi în Tabelul 10. Aceasta poate favoriza apariţia unor tulburări maligne de ritm, precum torsada vârfurilor şi se recomandă ca, în cazul tratamentului chimioterapic cu agenţi care pot determina alungirea intervalului QT, să se monitorizeze periodic durata intervalului QT, precum şi posibilii factori predispozanţi. Riscul alungirii intervalului QT variază pentru fiecare medicament, cel mai mare fiind în cazul trioxidului de arsen, urmat de vandetanib [1]. *Tulburările de ritm supraventricu/ar,* în special fibrilaţia atrială, sunt frecvent întâlnite la pacienţii oncologici, acestea putând să apară brusc, în timpul sau după tratamentul oncologic chimio- sau radioterapic [1]. Apariţia acestora poate fi favorizată de comorbidităţile asociate, de efectele tumorale directe, de disfunctia cardiacă sau de toxicitatea tratamentul i oncologic [1]. Cea mai frecventă formă de fibrilaţie atrială la pacienţi oncologici este fibrilaţia atrială postoperatorie, în special după rezecţia pulmonară [1]. *Tulburările de ritm ventricular* pot fi consecinţa toxicităţii acute şi cronice a chimio- şi radioterapiei (în special disfuncţie de ventricul stâng şi ischemie) sau pot fi favorizate de alungirea intervalului QT indusă de chimioterapie şi de factorii predispozanţi [1]. *Boala de nod sinusal şi tulburările de conducere* pot să apară după radioterapie, când sunt frecvent permanente, sau pot fi induse de agenţii chimioterapici, dintre care cel mai adesea de paclitaxel şi talidomidă, care pot determina boala de nod sinusal, bradiaritmii şi bloc atrioventricular [1].

TABELUL 10 **Factori predispozanţi pentru alungirea intervalului QT la pacienţii oncologici.** Adaptat după (1).

Factori de risc pentru alungirea intervalului QT	
Corectabili	**Necorectablll**
Dezechilibru bidroelectrolitic • Greaţă şi vărsături • Diaree • Tratament cu diuretice de ansă • Hipopotasemie (:S3,5 mEq/1) • Hipomagneziemie (:Sl,8 mEq/1) • Hipocalcemie (:S8,5 mg/dl) • Hipotiroidie	• **Istoric familial de moarte subită (sindrom congenital de QT lung sau polimorfism genetic)** • **Istoric personal de sincopă** • **Interval QT alungit de fond** • **Sex feminin** • **Vârsta avansată** • **Insuficienţa cardiacă** • **Infarct miocardic** • **Afectarea funcţiei renale** • **Afectarea metabolizării hepatice a medicamentului**
Utilizare concomitentă de medicamente care alungesc intervalul QT • Antiaritmice • Antiinfecţioase • Antifungice • Psihotrope • Antidepresive • Antipsihotice • Antiemetice • Antihistaminice	

Diagnostic şi tratament

Abordarea terapeutică a pacientului oncologic care dezvoltă o tulburare de ritm sau de conducere trebuie individualizată de la caz la caz, iar decizia de administrare a tratamentului antiaritmic sau de implantare a unui dispozitiv intracardiac trebuie să ţină cont de raportul risc-beneficiu legat de prognosticul vital al afecţiunii cardiace şi oncologice, calitatea vieţii şi riscul de complicaţii [1].

Intervalul QT şi factorii de risc asociaţi cu alungirea intervalului QT trebuie să fie evaluaţi înainte de tratament, precum şi în timpul acestuia [1]. Alungirea QTc >500 ms sau o creştere cu >60 ms comparativ cu durata iniţială sunt asociate cu risc crescut de torsadă a vârfurilor [1]. În aceste situaţii, tratamentul chimioterapic trebuie întrerupt temporar, diselectrolitemiile corectate şi factorii de risc cardiologici pentru alungirea intervalului QT controlaţi [1]. În cazul în care nu există terapie alternativă, tratamentul chimioterapic poate fi reluat în doză redusă, odată cu normalizarea intervalului QTc, însă trebuie crescută frecvenţa monitorizării ECG a intervalului QT [1]. Apariţia unui episod de torsada vârfurilor necesită administrarea intravenoasă de sulfat de magneziu şi, în anumite situaţii de urgenţă, „overdrive pacing" sau administrare de isoprenalină titrată pentru o frecvenţă cardiacă de >90/min, pentru a preveni declanşarea unor noi episoade [1]. În caz de tulburare de ritm ventricular susţinută şi instabilitate hemodinamică, se administrează şoc electric asincron [1].

În ceea ce priveşte tratamentul pacienţilor cu fibrilaţie atrială şi flutter atrial, obiectivele iniţiale sunt controlul frecvenţei cardiace şi profilaxia evenimentelor tromboembolice [1]. Şi la pacienţii oncologici se recomandă cântărirea riscului tromboembolic şi hemoragic folosind scorurile de risc CHA2DSrVASc şi HAS-BLED, însă decizia de administrare a tratamentului antitrombotic este adesea foarte dificilă, boala oncologică asociindu-se cu status protrombotic, însă, pe de altă parte, putând predispune la hemoragii severe [1]. La pacienţii cu scor CHA2DSrVASc 2, se poate lua în considerare tratamentul anticoagulant, dacă numărul de trombocite este >50.000/mm^3. Opţiunile de tratament anticoagulant includ heparina cu greutate moleculară mică (pe termen scurt şi mediu), antivitaminele K, dacă valorile INR sunt stabile şi se menţin în intervalul terapeutic, sau noile anticoagulante orale [1]. Există frecvent reţineri în folosirea antivitaminelor K la pacienţii oncologici care au metastaze şi risc hemoragic înalt, având în vedere riscul de variaţie a valorilor INR, heparinele cu greutate moleculară mică fiind de preferat la aceştia [1]. Rolul şi siguranţa NOAC la acest grup de pacienţi urmează să fie stabilit. În ceea ce priveşte decizia de control al ritmului sau al frecvenţei cardiace, beta-blocantele sau blocantele de calciu de tip non-dihidropiridinic sunt utilizate cel mai adesea, iar digoxinul reprezintă o alternativă la pacienţii care nu tolerează aceste clase terapeutice şi care asociază disfuncţie sistolică de ventricul stâng sau insuficienţă cardiacă [1].

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială este o problemă frecvent întâlnită la pacienţii oncologici [1]. Agenţii antiangiogenici (care inhibă VEGF) reprezintă clasa de agenţi chimioterapici cu cel mai înalt risc (11-45%) de a induce hipertensiune arterială nou diagnosticată sau de a destabiliza o hipertensiune arterială bine controlată anterior, inclusiv cu forme severe în 2-20% din cazuri [1]. Incidenţa şi severitatea hipertensiunii arteriale induse de tratamentul oncologic depind de vârsta pacientului, istoricul de hipertensiune arterială, istoricul de boală cardiovasculară, tipul de cancer (de ex. cancer renal vs. non-renal), tipul de medicament şi doza administrată, planul de tratament şi de terapiile oncologice asociate [1]. Posibilele mecanisme fiziopatologice implicate sunt reprezentate de: rarefacţia microvasculară; reducerea producerii de NO şi prostaciclină; reducerea limfangiogenezei; creşterea nivelului endo-

telinei-1; creşterea rigidităţii arteriale şi disfuncţia renală [11, 12]. Se pare că cea mai mare creştere a valorilor tensionale se produce rapid, în primele ore-zile de la administrarea tratamentului antiangiogenic, creşterile valorilor tensionale nu sunt însă susţinute în timp, iar întreruperea sau oprirea tratamentului antiangiogenic se însoţeste de reducerea lor rapidă [11, 12]. Un aspect foarte interesant este acela că apariţia hipertensiunii arteriale induse de tratamentul antiangiogenic este privită ca un marker farmacodinamic al răspunsului oncologic favorabil la tratamentul antiangiogenic [11, 12].

Diagnostic şi tratament

Înainte de iniţierea tratamentului antiangiogenic, este necesară evaluarea iniţială a factorilor de risc cardiovascular şi administrarea tratamentului antihipertensiv pentru un bun control al valorilor tensionale [1]. În evaluarea corectă a valorilor tensionale la pacienţii oncologici este foarte important un bun control al durerii şi al stresului [1]. De asemenea, trebuie avut în vedere şi efectul hipertensiv al altor medicamente folosite frecvent ca terapie adjuvantă la aceşti pacienţi (de ex. steroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, eritropoetina) [1]. Şi la pacienţii oncologici se recomandă reducerea valorilor tensionale :S140/90 mmHg sau, în caz de proteinurie, chiar la valori mai scăzute [1]. După iniţierea tratamentului cu inhibitori de VEGF, este necesară decelarea precoce şi tratamentu l prompt şi agresiv al tensiunii arteriale crescute pentru a evita complicaţiile severe [1]. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, sartanii şi blocantele de canale de calciu non-dihidropiridinice (amlodipina, felodipina) sunt propuse ca primă linie de tratament!, [15]. IECA şi beta-blocantele sunt de preferat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau cu risc de a dezvolta insuficienţă cardiacă sau disfuncţie ventriculară stângă [1]. Deoarece modificarea nivelului de NO are un rol esenţial în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, medicamentele care cresc nivelul de NO, precum nebivololul, reprezintă o soluţie terapeutică eficientă [1]. Pot fi luate în considerare şi alte beta-blocante cu efect vasodilatator, precum carvedilolul [1]. Deoarece mulţi dintre inhibitorii VEGF sunt substrat pentru citocromul P450 3A4, nu este recomandată administrarea de diltiazem sau verapamil, care inhibă citocromul P450 3A4 şi pot determina creşterea concentraţiei plasmatice a agenţilor antiangiogenici [1]. Inhibitorii de fosfodiesterază pot reprezenta o opţiune terapeutică, deşi datele actuale sunt limitate la pacienţii cu hipertensiune arterială. Deoarece diureticele prezintă risc de depleţie electrolitică şi de alungire a intervalului QT, acestea trebuie administrate cu prudenţă şi nu sunt considerate ca primă linie terapeutică, mai ales în condiţiile în care inhibitorii de VEGF pot provoca diaree severă şi deshidratare [1]. În cazurile severe, în care valorile tensionale nu pot fi controlate, poate fi necesară reducerea dozei sau chiar întreruperea medicaţiei antiangiogenice [1]. După obţinerea controlului valorilor tensionale, tratamentul antiangiogenic poate fi reluat pentru a obţine eficacitate oncologică [1].

BOALA TROMBOEMBOLICĂ

Bolile oncologice se asociază cu un status protrombotic, în care cascada coagulării poate fi activată prin căi diferite, care include: efecte procoagulante, antifibrinolitice şi proagregante, eliberarea de citokine prointlamatorii şi proangiogenice, precum şi interacţiunea cu celulele vasculare şi sanguine prin molecule de adeziune [1].

Trombozele arteriale sunt rare la pacienţii oncologici, având o incidenţă de aproximativ 1% şi un prognostic rezervat [1]. Acestea apar cel mai frecvent în cazul pacienţilor cu metastaze pancreatice, neoplasm mamar, colorectal sau pulmonar, care primesc tratament chimioterapic cu antracicline, taxani sau săruri de platină [1]. De asemenea, tratamentul antiangiogenic, în special cu bevacizumab, poate favoriza evenimentele tromboembol ice arteriale [1]. În plus, tratamentul hormonal cu inhibitori de aromatază, comparativ cu tamoxifenul, prezintă o frecvenţă mai mare a evenimentelor trombo-

tice arteriale, posibil prin efectul mai favorabil al tamoxifenului asupra profilului lipidic [1].

Tromboza venoasă şi trombembolismul venos sunt frecvente la pacienţii oncologici, afectând peste 20% dintre pacienţii spitalizaţi şi fiind frecvent nediagnosticate[1]. Apariţia acestora este legată de tratamentul chimioterapic, inclusiv de calea de administrare a acestuia (utilizarea cateterelor venoase centrale), dar şi de statusul protrombotic asociat bolii oncologice şi riscul anterior al pacientului de a dezvolta tromboză venoasă [1•] Trombembolismul venos este cea mai frecventă cauză de deces postintervenţie chirurgicală în sfera oncologică, motiv pentru care profilaxia antitrombotică trebuie administrată minim 4 săptămâni după intervenţia chirurgicală [1]. Trombembolismul venos este frecvent întâlnit în cursul chimioterapiei la pacienţi nespitalizaţi (cancer de vezică urinară, colon, ovar, plămân, stomac şi pancreas), însă rolul profilaxiei este neclar. În Tabelul 11 sunt prezentaţi factorii clinici de risc asociaţi cu producerea trombembolismului venos[1]. De asemenea, unii factori biologici sunt consideraţi a fi predictivi pentru apariţia trombembolismului venos la pacienţii oncologici (numărul trombocitelor, al leucocitelor, D-dimerii etc.)[1].

Diagnostic şi tratament

Diagnosticul evenimentelor tromboembolice la pacienţii oncologici se bazează în principal pe apariţia simptomelor clinice, în acest sens nicio strategie de screening sistematic nu a demonstrat vreun beneficiu suplimentar[1]. Multe din evenimentele tromboembolice sunt silenţioase clinic şi sunt diagnosticate incidental în cursul studiilor imagistice efectuate pentru stadializarea sau monitorizarea bolii oncologice[1]. Abordarea terapeutică a acestor evenimente trombotice silenţioase este încă neclară, însă deoarece riscul de recurenţă şi de deces este crescut, aceste situaţii sunt abordate, de obicei, similar cazurilor simptomatice [1•] Decizia de a administra tratament anticoagulant pentru prevenţia evenimentelor tromboembolice la pacienţii oncologici trebuie să ţină cont întotdeauna de riscul de sângerare şi de speranţa de viaţă

TABELUL 11. **Factorii clinici corelaţi cu creşterea riscului de tromboembolism venos la pacienţii oncologici.** Adaptat după (I, 13).

Factori asoeiati neoplaziei
• Sediul primar al cancerului (mai ales pancreas, creier, stomac, rinichi, plămân, limfom, mielom)
• Histologia (în special adenocarcinomul)
• Stadiul avansat (metastatic)
• Perioada iniţială după diagnosticul cancerului
Factori asociaţi pacientului
• Demografici: vârstnic, sex feminin, etnia africană
• Comorbidităţi (infecţie, boală cronică de rinichi, afecţiuni pulmonare, boală aterotrombotică, obezitate)
• Anamneză de tromboembolism venos, trombofilie moştenită
• Status redus de activitate
Faetorf':-.oetaJI, tt•tămentului
• Chirurgie majoră
• Spitalizare
• Chimioterapie şi agenţi anti-angiogenetici
• Terapie hormonală
• Transfuzii
• Catetere venoase centrale

a pacientului respectiv; aceste aspecte se pot modifica odată cu trecerea timpului, ceea ce impune reevaluarea lor periodică [1]. Tratamentul unui episod acut confirmat de tromboembolim venos în cazul pacienţilor stabili hemodinamic constă din administrarea de heparină cu greutate moleculară mică timp de 3-6 luni [1]. Ulterior, deoarece riscul de recurenţă este extrem de mare, anticoagularea cronică, cu antivitamine K sau heparine cu greutate moleculară mică, trebuie luată în considerare până când neoplasmul este considerat vindecat[1]. Datele actuale referitoare la tratamentul cu noile anticoagulante orale la pacienţii oncologici sunt limitate, însă, în general, nu au fost raportate diferenţe între acestea şi antivitaminele K în ceea ce priveşte recurenţa tromboembolismului venos sau apariţia sângerărilor[1]. În cazul recurenţei tromboembolismului venos, în pofida tratamentului cu antivitamine K sau cu heparine cu greutate moleculară mică, se poate face trecerea de la antivitamine K la heparine cu

greutate moleculară mică sau creşterea dozei de heparină cu greutate moleculară mică[1]. Atunci când tratamentul anticoagulant este contraindicat sau ineficient, se poate opta pentru implantarea unui filtru la nivelul venei cave, definitiv sau retractabil, însă acesta prezintă risc de tromboză şi ocluzie, ceea ce poate determina propagarea distală a trombozei cu apariţia sindromului post-trombotic[1]. Nu există nicio dovadă concludentă cu privire la beneficiile trombolizei în cazul emboliei pulmonare instabile hemodinamic la pacienţii cu cancer[1]. Embolectomia chirurgicală poate fi luată în considerare, dar orice intervenţie de acest tip adaugă o morbiditate semni-ficativă1.

Managementul evenimentelor trombotice arteriale la pacienţii oncologici a fost insuficient studiat, astfel încât utilizarea terapiilor antitrombotice, a trombolizei şi/sau a intervenţiei endovasculare trebuie discutată de la caz la caz, în cadrul unui consult multidisciplinar. În cazul recidivelor, se recomandă controlul factorilor de risc cardiovascular şi excluderea sindromului anti-fosfolipidic[1•]

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL

Agenţi chimioterapici precum nilotinib, ponatinib sau inhibitorii de BCR-ABL pot induce boala arterială periferică a membrelor pelvine în formă severă aterosclerotică şi non-aterosclerotică în 30% din cazuri[1]. Aceste medicamente cresc riscul de boală arterială periferică chiar şi în absenţa factorilor de risc cardiovascular, iar simptomele pot să apară încă din primele luni de tratament sau tardiv, la mai mulţi ani după tratament[1].

Alte efecte toxice la nivel arterial sunt reprezentate de fenomenul Raynaud şi atacul vascular cerebral ischemic, care pot fi induse de chimioterapia cu L-asparaginază, cisplatin, metotrexat, 5-FU şi paclitaxel[1]. De asemenea, radioterapia mediastinală, cervicală sau craniană poate dubla riscul de accident vascular cerebral[1]. Iradierea vaselor mici poate induce injurie endotelială şi formarea de trombi, iar în vasele medii sau mari se descriu trei mecanisme: ocluzia vasa vasorum (cu necroza mediei şi fibroză); fibroza adventicei şi ateroscleroza accelerată (ceea ce conduce la creşterea rigidităţii arteriale, a grosimii complexului intimă-medie, cu dezvoltarea aterosclerozei avansate, la peste 1O ani după radioterapie)[1]. Aspecte similare sunt raportate la nivelul aortei şi al arterelor periferice, inclusiv artera subclavie şi axul ilio-femural, cu apariţia de simptome ischemice ale membrelor1.

Diagnostic şi tratament

La începutul tratamentului oncologic cu risc de toxicitate arterială, se recomandă evaluarea riscului de boală arterială periferică (evaluarea factorilor de risc, examinare clinică, determinarea indicelui gleznă-braţ)[1]. Pacienţii cu boală arterială periferică în stadiile 1-2 Fontaine necesită controlul factorilor de risc şi evaluare clinică, metabolică şi hemodinamică periodică[1]. Medicaţia antiplachetară trebuie luată în considerare mai ales la pacienţii cu boală arterială periferică simptomatică[1]. La pacienţii cu boală arterială periferică severă, decizia de revascularizare va fi luată individualizat şi discutată în cadrul unei echipe multidisciplinare[1•]

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Hipertensiunea pulmonară este o complicaţie rară, dar extrem de gravă care poate fi indusă de unele medicamente chimioterapice, dintre care dasatinibul este cel mai frecvent implicat[1•] Dasatinibul, un inhibitor de tirozin-kinaze, poate induce hipertensiune pulmonară precapilară severă, de obicei la 8-40 luni după expunere, dar care este adesea reversibilă după întreruperea tratamentului sau înlocuirea cu un alt agent[1]. Recent, s-a sugerat faptul că ciclofosfamida şi alţi agenţi alkilanţi ar contribui la apariţia bolii veno-ocluzive pulmonare[1•]

Diagnostic şi tratament

La pacienţii oncologici care urmează să înceapă tratament cu agenţi chimioterapici care pot induce hipertensiune pulmonară, se recomandă evaluarea ecocardiografică iniţială, inclusiv căutarea semnelor de supraîncărcare a ventriculului drept [1]. La pacienţii asimptomatici, evaluarea ecocardiografică trebuie repetată apoi periodic, la fiecare 3-6 luni. Pacienţii cu semne ecografice de creştere a presiunii arteriale pulmonare faţă de evaluarea iniţială, necesită evaluare pentru a se determina etiologia acesteia [1]. Când se suspicionează hipertensiune arterială pulmonară indusă de tratamentul oncologic, este recomandată îndrumarea pacientului către un centru specializat în hipertensiunea pulmonară, pentru a se evalua indicaţia de cateterism cardiac drept [1]. Este necesară, de asemenea, analiza raportului risc-beneficiu al continuării tratamentului oncologic versus oprirea sau înlocuirea tratamentului oncologic [1]. Tratamentul specific hipertensiunii pulmonare poate fi administrat temporar sau permanent pacienţilor oncologici [1].

BOLILE PERICARDULUI

Pericardita acută este o complicaţie care a devenit rară în cursul radioterapiei, dar care rămâne frecvent întâlnită în cursul chimioterapiei (în special cu antracicline, dar şi ciclofosfamidă, citarabină şi bleomicină) şi la pacienţii cu tumori mediastinale [1]. Pericardita acută însoţită de durere toracică tipică, febră, modificări de ST-T pe ECG şi cu revărsat lichidian în cantitate mare, care poate conduce la tamponadă cardiacă, se poate dezvolta la 2-145 luni după radioterapia toracică, cu o incidenţă cumulativă absolută de 2-5% [1].

Diagnostic şi tratament

Ecocardiografia transtoracică este metoda de elecţie pentru evaluarea pacienţilor cu boală pericardică indusă de chimioterapie, dar şi examenul CT poate să ajute, în special pentru identificarea calcificărilor pericardice [1]. Tratamentul revărsatelor pericardice constă mai ales în administrarea de antiinflamatoare nonsteroidiene şi colchicină [1]. Pericardiocenteza poate să fie necesară pentru revărsatele mari şi cele cu compromitere hemodinamică, eventual urmată de realizarea chirurgicală a unei ferestre pericardice [1]. Afectarea tardivă a pericardului poate să apară la 6 luni până la 15 ani de la radioterapie şi include pericardita şi revărsatul pericardic cronic (de obicei, asimptomatic) [1]. Deşi majoritatea cazurilor se rezolvă spontan, cazurile de apariţie a pericarditei cronice şi/sau constrictive ajung până la 20% din pacienţi după radioterapia cu doze mari, prognosticul acestora fiind nefavorabil [1].

STRATEGII PENTRU LIMITAREA COMPLICAŢIILOR CARDIOVASCULARE INDUSE DE AGENŢII ONCOLOGICI

ANTRACICLINELE

Pentru reducerea riscului de apariţie a disfuncţiei cardiace induse de antracicline, se pot utiliza o serie de strategii care reduc toxicitatea, menţinând în acelaşi timp eficienţa antitumorală: reducerea dozei cumulative, utilizarea de perfuzii continue (până la 48-96 h) pentru a scădea concentraţiile plasmatice maxime la pacienţii adulţi, utilizarea de analogi (epirubicin, pixantrona) sau de formule lipozomale sau utilizarea de dexrazoxan, ca agent cardioprotector [1]. Taxanii reduc eliminarea doxorubicinei şi induc metabolizarea la nivel miocardic în metaboliţi mai toxici, astfel se recomandă administrarea de antracicline înainte de paclitaxel, separarea infuziilor şi/sau limitarea la 360 mg/m^2 a dozei cumulative de doxorubicină [1]. Rolul administrării preventive a medicaţiei cardioprotectoare (IECA, sartani şi beta-blocante) la pacienţii cu funcţie cardiacă normală şi cu risc redus de cardiotoxicitate înainte de începerea tratamentului oncologic rămâne controversat, fiind necesare mai multe date în acest sens [1].

TERAPIA ŢINTITĂ HER-2

Administrarea concomitentă de antracicline şi trastuzumab creşte semnificativ incidenţa disfuncţiei cardiace, fiind recomandat un interval liber de timp între încheierea unui regim antraciclinic şi iniţierea de trastuzumab, evaluarea atentă a funcţiei cardiace înainte de începerea tratamentului şi în timpul acestuia, precum şi profilaxia cu IECA pentru controlul hipertensiunii arteriale sau a disfuncţiei cardiace nou-instalate[14]. National Cancer Research Institute recomandă că, dacă FEVS scade <45% sau cu >10% faţă de momentul iniţial, până la o valoare cuprinsă între 45% şi 49%, trastuzumab trebuie întrerupt şi trebuie începută terapia cu IECA; trastuzumab poate fi reiniţiat dacă FEVS este readusă la >49%. În cazul în care FEVS scade <50%, dar >44%, trastuzumab poate fi continuat, dar ar trebui să fie iniţiat un IECA[15]. În anumite cazuri, poate fi preferabil să se aleagă un beta-blocant, mai degrabă decât un IECA, în funcţie de patologia asociată. Studiile aflate în derulare evaluează rolul profilactic al candesartanului şi al asocierilor lisinopril-carvedilol sau perindopril-bisoprolol în reducerea incidenţei cardiotoxicităţii induse de trastuzumab[1].

ANALOGII PIRIMIDINICI

Chimioterapia cu analogi pirimidinici poate induce relativ frecvent angină pectorală, modificări ischemice pe traseul ECG, aritmii sau infarct miocardic, chiar şi la pacienţi cu artere coronare normale[1]. Riscul creşte semnificativ la pacienţii cu antecedente de boală coronariană şi, deoarece administrarea profilactică de nitraţi şi/sau de blocante ale canalelor de calciu poate să nu fie eficientă, trebuie descurajată administrarea de analogi pirimidinici la aceşti pacienţi[1].

INHIBITORII CĂII DE SEMNALIZARE A FACTORULUI ENDOTELIAL DE CREŞTERE VASCULARĂ (VEGF)

Evaluarea atentă a factorilor de risc cardiovascular înaintea începerii chimioterapiei, monitorizarea activă a tensiunii arteriale, tratarea promptă şi agresivă a hipertensiunii arteriale şi chiar întreruperea/oprirea tratamentului antiangiogenic, sunt esenţiale pentru managementul hipertensiunii arteriale şi reducerea incidenţei disfuncţiei cardiace la pacienţii trataţi cu agenţi antiangiogenici.

RADIOTERAPIA

Tehnicile cardio-protective de radioterapie au ca obiective reducerea dozei de radiaţii şi reducerea volumului cardiac expus[1]. Aceste obiective pot fi atinse prin folosirea tehnicilor moderne de CT sau IRM, bazate pe planificarea 3D a tratamentului, cu o histogramă doză-volum şi programe de simulare virtuală, care permit delimitarea cu precizie a contururilor formaţiunii tumorale şi ghidarea livrării de radiaţii[1]. Pentru a reduce doza de radiaţii la nivel cardiac în timpul radioterapiei, au fost descrise următoarele tehnici şi strategii:

- tehnica de inspir profund cu apnee sau fereastra respiratorie, care permite ecranarea inimii din câmpurile tangenţiale şi reducerea radiaţiilor la nivelul organelor cu risc, fără a compromite clinic volumul-ţintă[1];
- folosirea de surse multiple sau rotaţionale ale fasciculelor de radiaţie (fotoni/electroni)[1];
- acceleratorul liniar de fotoni, care permite tratarea pacienţilor cu pondere egală a portalurilor anterior şi posterior, cu bloc subcarinal şi tehnica câmpului în scădere[1];
- unde de radiaţie modulate în intensitate folosind colimatoare „multileaf', care sunt superioare ecranării parţiale[1];
- sisteme de urmărire, care constau dintr-un accelerator liniar de particule mici, montat pe un robot industrial de uz general, cu un

braţ robotic care permite energiei să fie direcţionate în orice parte a corpului din orice locaţie[11];

• planificarea radioterapiei pentru a minimiza distanţa maximă dintre conturul cardiac anterior şi marginile câmpului tangenţial posterior[11].

În ciuda adoptării acestor măsuri, iradierea inimii este inevitabilă, mai ales atunci când volumul ţintă este foarte aproape, cum se întâmplă în cazul cancerului mamar stâng şi în unele cazuri de limfom Hodgkin[10].

BIBLIOGRAFIE

1. Zarnorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez FT, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2768-2801.
2. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography, the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-39.
3. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. J Clin Oncol 2005;23:7820-7826.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nat Rev Cardiol 2010;7:564-75.
5. Suter T.M., Ewer M.S., Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur. Heart. J., 2013; 34(15): 1102-1111.
6. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coli Cardial. 2009; 53(24):2231-2247.
7. Papară-Voica AM, Călin A, Popescu BA, Mitrică AM, Anghel R, Jurcuţ R, Ginghină C. Cardiac dysfunction of antineoplastic agents in breast cancer patients. Romanian Journal of Cardiology, 2014; 24 (4): 163-169.
8. Lancellotti, P., et al. Expert Consensus for Multi-Modality lrnaging Evaluation of Cardiovascular Cornplications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2013; 26(9):1013-32.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomeoko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787-1847.
10. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, Leier CV, Lindeofeld J, Liu G, Rernick SC, Steingart R, Tang WH, Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. J Natl Cancer Inst 2010; 102:596-604.
11. Jurcuţ R, Papară-Voica AM, Şerbănescu GL, Croitoru A, Ginghină O, Ioniţă O, Anghel R, Ginghină C. Cardiovascular effects of antiangiogenic oncological therapies: the fine balance of benefits and risks. Farmacia, 2016; 64 (1): 13-23.
12. Papară-Voica AM, Jurcuţ R, Croitoru A, Dinu I, Alexandru D, Dima L, Popescu BA, Gioghină C. Effects of antiangiogenic chemotherapy on cardiac function - the added value of myocardial deformation imaging. Romanian Journal of Cardiology, 2017; 27 (4): 512-521.
13. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of veoous thromboembolism in the patient with cancer. J Clin Oncol 2009;27:4839-4847.

14. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinica) Practice Guidelines. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7): I55-166.

15. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. Br J Cancer 2009; I00:684-692.

CAPITOLUL

47 Modificările cardiovasculare în sarcină

Adaptări cardiovasculare în sarcina normală 959
Consilierea pre-sarcină 961
Evaluarea cardiologică în sarcină 964
Managementul afecţiunilor cardiace în sarcină 966
Medicaţia cardiovasculară şi sarcina 974
Bibliografie 975

Sarcina reprezintă o stare fiziologică în care organismul matern suferă modificări adaptative tranzitorii, inclusiv cardiovasculare, necesare satisfacerii necesităţilor metabolice crescute ale mamei şi fătului, asigurării unei creşteri intrauterine adecvate a produsului de concepţie, unui travaliu adecvat şi, ulterior, a alăptării corespunzătoare. Parametrii fiziologici modificaţi influenţează examenul clinic şi paraclinic şi trebuie cunoscuţi pentru interpretarea corectă, deoarece noul tablou poate fie mima, fie masca o boală cardiovasculară.

În acelaşi timp, sarcina este complicată în 1-4% din cazuri de afecţiuni materne preexistente, cunoscute sau nou diagnosticate, ce pot fi influenţate de noile condiţii de adaptare şi reprezintă cele mai frecvente cauze de deces al femeii gravide [1]. Complexitatea managementului terapeutic în aceste cazuri ţine de interesul dublu pentru beneficiul matern şi fetal, existând tipuri de investigaţii sau tratamente asociate cu efecte nocive sau chiar cu deces al fătului în dezvoltare. Creşterea continuă a vârstei medii a femeilor care obţin o sarcină, spontan şi mai ales prin metode complexe de tipul fertilizării in vitro a dus la creşterea prevalenţei bolilor cardiovasculare ale femeii gravide la nivel mondial, în asociere cu factori de risc şi comorbidităţi de tipul diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale (HTA) şi a obezităţii [1].

ADAPTĂRI CARDIOVASCULARE ÎN SARCINA NORMALĂ

Modificări structurale şi funcţionale cardiace

În sarcina normală se produce o remodelare progresivă a ventriculului stâng (VS) şi atriului stâng (AS), constând într-o uşoară dilatare, ca răspuns adaptativ la creşterea volemică, reversibilă postpartum şi însoţită de conservarea fracţiei de ejecţie (FEVS). Concomitent, apare şi o creştere a masei VS, rezultând o hipertrofie excentrică reversibilă, estrogen-indusă, fără fibroză concomitentă. Tipic, dilatarea cavităţilor drepte este superioară celor stângi şi, datorită încărcării volemice, pot să apară tranzitor regurgitări funcţionale mitrală, tricuspidiană şi pulmonară uşoare [1, 2, 3]. Datele sunt mai puţin clare în privinţa funcţiei dias-

tolice şi nu există un consens legat de adaptarea acesteia[2]. Pentru susţinerea creşterii debitului se produce o tahicardizare progresivă, de la 20 până la 32 de săptămâni, cu menţinerea frecventei cardiace crescute 2-5 zile postpartum. De' asemenea, creşterea debitului cardiac (DC), dilatarea atrială şi ventriculară, scăderea pragului de stimulare al receptorilor adrenergici, precum şi creşterea numărului de receptori alfa-adrenergici de la nivelul miocitelor conferă un status favorabil tulburărilor de ritm sau conducere, chiar pe cord structural normal[4].

Modificări vasculare şi hemodinamice

Sarcina fiziologică presupune un status hemodinamic caracterizat prin expansiune volemică, creşterea DC şi a frecvenţei cardiace şi scăderea rezistenţei vasculare sistemice, parametri ce revin la valorile iniţiale la câteva săptămâni după naştere.

Volumul sanguin creşte rapid în săptămânile 6-28, cu un maxim (de aproximativ 40-50% peste valoarea pre-sarcină) în săptămâna 24 şi apoi lent până la termen, printr-un efect mediat de hormonii steroizi placentari ce determină retenţie de sodiu şi creşterea producţiei de renină la nivel hepatic şi uterin, cu hiperaldosteronism secundar. Volumul plasmatic creşte, cu variaţii individuale, mai important în sarcinile multiple şi la multipare faţă de primipare[1, 4, 5]. Creşterea în greutate a fătului devine astfel direct proporţională cu expansiunea volemică, iar un status hipovolemic de tipul preeclampsiei se asociază frecvent cu restricţie sau retard de creştere intrauterină (RCIU). Pe de altă parte, o boală cardiacă preexistentă, mai ales de tipul obstrucţiei valvulare severe sau a disfuncţiei miocardice contractile, se poate decompensa din cauza expansiunii volemice.

Debitul cardiac creşte până la un maxim (cu 40-50% mai mare decât cel pregestaţional) la 32 de săptămâni, 75% din această creştere având loc în primul trimestru[1]. Creşterea se realizează predominant pe seama volumului-bătaie în prima jumătate a sarcinii, ulterior devenind mai important rolul frecvenţei cardiace (maximă în jurul săptămânii 32). Comparativ cu sarcinile unice, creşterea debitului cardiac este cu 15% mai mare în sarcinile gemelare. Poziţia gravidei influenţează de asemenea DC, acesta scăzând semnificativ (paralel cu tensiunea arterială) în decubit dorsal datorită compresiei uterului gravid asupra venei cave inferioare, în situaţii extreme aceasta determinând hipotensiune simptomatică, tahicardizare reflexă, lipotimii şi chiar sincope (sindromul hipotensiv de decubit al sarcinii). În perioada imediat postpartum, DC va creşte suplimentar cu până la 80% datorită autotransfuziei asociate involuţiei uterine şi resorbţiei edemelor[4]. Gravidele cu boli cardiace, chiar bine tolerate pe parcursul sarcinii, necesită monitorizare atentă în această perioadă cu potenţial major de decompensare.

Rezistenţa vasculară sistemică scade semnificativ în sarcină, concomitent cu scăderea tensiunii arteriale diastolice şi creşterea presiunii pulsului. Vasodilataţia, modulată prin mediatori locali (NO sintetaza, prostacicline, relaxină-necesare dezvoltării progresive a circulaţiei placentare de tip volum crescut şi presiune joasă) determină scăderea tensiunii arteriale în trimestrul II, în special a componentei diastolice, cu până la 10 mmHg. În ultimul trimestru, tensiunea diastolică creşte progresiv, atingând la termen valorile anterioare sarcinii[4].

Presiunea în artera pulmonară, în mod fiziologic, rămâne nemodificată datorită combinaţiei creşterii debitului pulmonar cu scăderea rezistenţei vasculare pulmonare[6].

Modificări arteriale. Un alt mecanism adaptativ în sarcină priveşte modificările structurale ale peretelui vascular, modulată hormonal, consecinţele fiind scăderea rezistenţei acestuia, cu risc de dilatare progresivă şi de disecţie aortică, cele mai expuse la risc fiind gravidele cu dilatare de rădăcină aortică pre-

existentă de >45 mm în asociere cu sindromul Marfan sau de >50 mm în asociere cu bicuspidia aortică[1, 5].

Modificări venoase. Asocierea dintre venodilataţie (mediată hormonal) şi staza retrogradă determinată de compresia uterină poate duce la apariţia edemelor periferice (agravate de retenţia hidrosalină) şi la apariţia sau agravarea varicelor hidrostatice ale membrelor inferioare sau în micul bazin[4].

Modificări hemostatice şi reologice

La nivelul eritropoiezei, în sarcină se constată o creştere a volumului eritrocitar cu 17-40%, hormonal indusă, inferioară însă creşterii mai rapide şi mai accentuate a volumului plasmatic. În consecinţă, se produce hemodiluţie sau aşa-numita anemie fiziologică a sarcinii, cu valori medii ale hemoglobinei de 11-12 g/dl şi hematocritului de 33-38% şi cu o creştere a necesarului de fier matern cu 500 mg. Acest tip de anemie se corectează prin administrarea de fier şi acid folic[4, 5].

La nivelul mecanismelor hemostazei, se înregistrează creşterea concentraţiei factorilor coagulării, fibrinogenului şi a agregării plachetare, creşterea rezistenţei la proteina C activată, scăderea concentraţiei proteinei S şi antitrombinei şi o scădere a fibrinolizei, rezultând un status protrombotic şi un risc trombembolic crescut. Suplimentar contribuie şi staza venoasă dată de compresia uterină, iar în perioada peripartum traumatismul vascular din timpul naşterii. Prin urmare, riscul tromboembolic creşte în sarcină de 5-6 ori comparativ cu al femeilor non-gravide de aceeaşi vârstă. Un istoric familial de tromboembolism venos creşte riscul producerii trombozelor de 3-8 ori, iar riscul cel mai mare îl prezintă femeile cu status trombofilic ereditar (de până la 34 de ori)7, dar şi cele fumătoare, obeze, cu vârsta peste 35 de ani şi cu varice hidrostatice ale membrelor inferioare. Este de notat faptul că riscul maxim se înregistrează imediat postpartum, mai ales după cezariană, şi scade după 6-8 săptămâni de la naştere[1, 8].

Creşterea vasopresinei şi a aportului lichidian vor determina retenţie hidrică, cu reducerea osmolarităţii plasmatice şi hiponatremie hipervolemică[3].

Modificări metabolice

Homeostazia glucozei este modificată în sarcină în sensul instalării din trimestrul 3 a unei relative alterări a toleranţei la glucoză prin secreţia de către placenta normală a unor hormoni cu acţiune anti-insulină (de tipul glucagonului sau cortizolului). Pentru screening-ul eficient al diabetului gestaţional este necesară monitorizarea periodică a glicemiei â jeun şi a hemoglobinei glicozilate şi, în cazuri selecţionate, efectuarea unui test de toleranţă orală la glucoză în săptămânile 24-28. Valorile colesterolului şi trigliceridelor cresc, ca adaptare la necesităţile materno-fetale, iar reevaluarea profilului lipidic poate fi necesară la distanţă de momentul naşterii[4].

Modificări ale farmacocineticii medicamentelor

Administrarea de medicamente în sarcină trebuie să aibă ca scop atât beneficiul matern, cât şi siguranţa fetală şi, din acest motiv, să fie efectuată riguros şi bine documentată. Efectele medicaţiei materne asupra produsului de concepţie depind nu doar de substanţa de bază, ci şi de dozele şi calea de administrare, perioada sarcinii sau asocierile medicamentoase. În acelaşi timp, efectele medicaţiei asupra femeii gravide sunt influenţate de modificările farmacocinetice şi farmacodinamice secundare adaptărilor fiziologice organice din sarcină. Modificarea absorbţiei, excreţiei şi biodisponibilităţii vor însemna doze mai mari necesare pentru concentraţia plasmatică eficientă; în schimb, stările de hiperemesis, perfuzia renală crescută şi metabolizarea hepatică accelerată cresc rata de eliminare. Ca atare, toate terapiile vor fi atent monitorizate şi toate dozele ajustate.

Efecte induse de travaliu

Interpretarea funcţiei cardiace şi a statusului clinic va ţine seama de variaţiile hemodinamice diverse, produse în circumstanţele specifice naşterii (severitatea hemoragiei, contracţii, prag dureros, tipuri de analgezie şi anestezie utilizate, involuţia uterină ulterioară).

Naşterea naturală. DC creşte suplimentar atât între contracţii, cât mai ales în timpul acestora, inclusiv datorită creşterii frecvenţei cardiace. La fiecare contracţie, circa 500 ml de sânge este trimis din circulaţia utero-placentară înapoi în circulaţia maternă, crescând atât DC, cât şi tensiunea arterială. Poziţia mamei în timpul travaliului influenţează modificările hemodinamice. Astfel, decubitul lateral stâng este cel mai favorabil hemodinamic prin lipsa afectării returului venos şi a compresiei aortei distale şi ramurilor terminale (ce poate favoriza creşterea suplimentară a tensiunii arteriale)5. Controlul durerii prin anestezie epidurală, care determină venodilataţie cu scăderea returului venos, are un efect benefic, însă în cazul pacientelor cardiace, mai ales cu stenoze valvulare sau disfuncţie ventriculară stângă, aceasta trebuie folosită cu precauţie şi în doze mici, deoarece în 10% din cazuri poate produce hipotensiune sistemică[1].

Naşterea prin cezariană. Datele registrului ROPAC au evidenţiat faptul că cezariana electivă nu oferă un beneficiu matern suplimentar, deoarece pot apărea fluctuaţii hemodinamice mai mari ca în cazul naşterii naturale, un potenţial hemoragic superior şi un risc mai mare de complicaţii tromboembolice şi infecţioase, inclusiv la distanţă[1]. Ca atare, la gravidele cu boli cardiace congenitale, cât şi cu alte tipuri de leziuni cardiace, naşterea pe cale vaginală este preferabilă intervenţiei prin cezariană, cu condiţia realizării unei bune analgezii locoregionale şi a asistării stadiului 2 al travaliului. Aceste paciente cu risc cardiac crescut se recomandă a fi internate şi supravegheate în centre terţiare, de către echipe multidisciplinare. Alegerea indicaţiei tipului de naştere este individualizată şi trebuie efectuată prin consult interdisciplinar. Nu există un consens asupra contraindicaţiilor absolute ale naşterii vaginale, decizia fiind luată la momentul respectiv şi în funcţie de statusul general al mamei, în general reprezentând însă prima alegere. Naşterea prin cezariană este rezervată, în general, strict indicaţiilor obstetricale, existând însă şi câteva condiţii patologice cardiace care o recomandă:

- dilataţia aortei ascendente >45 mm;
- stenoza aortică severă, mai ales simptomatică;
- travaliu prematur sub tratament anticoagulant oral;
- sindrom Einsenmenger şi alte forme de hipertensiune pulmonară (HTP) severă;
- insuficienţă cardiacă severă[1].

Modificări postpartum

La naşterea pe cale vaginală se pierd prin hemoragie aproximativ 300-500 ml de sânge, în timp ce la o cezariană pierderea este de 750-1000 ml. Cu toate acestea, în primele 2 ore debitul cardiac creşte la un nivel superior celui pre-travaliu datorită autotransfuziei uterine şi creşterii întoarcerii venoase prin decompresia de către uter a venei cave. În cazul prezenţei unei disfuncţii contractile miocardice sau a unor leziuni valvulare, mai ales de tip obstructiv, această creştere bruscă volemică poate precipita apariţia unui edem pulmonar acut[5]. De asemenea, autotransfuzia reprezintă şi unul dintre mecanismele incriminate în declanşarea sau agravarea preeclampsiei sau eclampsiei cu debut postpartum, după înlăturarea placentei.

Pe de altă parte, în mod fiziologic, tensiunea arterială creşte în prima săptămână postpartum, astfel că unele femei normotensive în timpul sarcinii pot prezenta hipertensiune tranzitorie, eronat interpretată ca preeclampsie cu debut postpartum. DC, ca şi volumul VS, vor reveni la nivelul antepartum într-un interval variabil de 2 până la 6 săptămâni5.

CONSILIEREA PRE-SARCINĂ

În toate situaţiile de boală cardiovasculară cunoscută, mai ales în afecţiunile cu risc înalt sau cu contraindicaţie formală pentru sarcină, informarea pacientelor asupra tuturor riscurilor este necesară de la o vârstă tânără, în mod individualizat, ţinând cont nu numai de tabloul clinic, ci şi de aspecte psiho-emoţionale, educaţional-culturale şi etice[1]. O afecţiune cu risc matern major compensată medical sau corectată chirurgical înaintea obţinerii sarcinii poate avea ulterior un prognostic net mai favorabil; pe de altă parte, o afecţiune severă necunoscută anterior şi decompensată secundar sarcinii poate implica necesitatea unor gesturi medicale cu risc major materno-fetal.

Evaluarea de bază presupune efectuarea examenului clinic, a electrocardiogramei (ECG), a unei ecocardiografii şi, în situaţii selectate, a unui test de efort (la care, o capacitate de efort >80% din cea prezisă indică un prognostic favorabil). În cazul patologiei aortice, care comportă un grad înalt de risc, această evaluare va fi completată de un examen imagistic de tip CT sau RMN, deoarece dimensiunile aortei stabilesc atât indicaţia chirurgicală, cât şi clasa de risc în care pacienta se situează în cazul producerii sarcinii.

Parametrii semnificativi sunt reprezentaţi de: clasa funcţională; capacitatea de efort; saturaţia arterială în oxigen; presiunea arterială pulmonară; funcţia cardiacă şi valvulară; nivelul peptidului natriuretic atrial (BNP, NT-proBNP); dimensiunile rădăcinei aortice[1].

Se vor discuta obligatoriu următoarele aspecte: 1) prognosticul pe termen lung al bolii materne, inclusiv datorită implicaţiilor etice; 2) calitatea fertilităţii, în strânsă legătură cu afecţiunea cardiacă; 3) riscul de oprire în evoluţie a sarcinilor; 4) tratamentul medicamentos; 5) riscul matern şi fetal; 6) planul de monitorizare a sarcinii şi a modalităţii de inducere a naşterii; 7) consiliere privind modificări ale stilului de viaţă: oprirea fumatului sau a consumului de alcool şi droguri, scăderea în greutate, alimentaţie sănătoasă etc.

Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie (ESC) de management al bolilor cardiovasculare în sarcină, reactualizat în 2018 oferă o clasificare modificată a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) a riscului individualizat în cadrul sarcinii în funcţie de rata de decese şi evenimente cardiace materne şi care stabileşte şi recomandările specifice de monitorizare pentru fiecare clasă de risc (Tabelul 1).

TABELUL 1. **Clasificarea OMS modificată a riscului cardiovascular matern** (adaptat după 1)

	Diagnostic	Risc	Monitorizare sarcină	Interrnl de urmărire cardiologică în sarcină	Locaţie naştere
OMSm I	Forme uşoare: stenoză pulmonară, PCA, PVM Leziuni simple complet corectate: DSA, DSV, PCA, DVA Extrasistole atriale sau ventriculare izolate	Nedetectabil risc de mortalitate, risc absent/uşor de morbiditate maternă. Rată evenimente cardiace: 2,5-5% Consiliere: DA	Spital local	1-2 ori	Spital local
OMSm II	DSA sau DSV neoperate Tetralogie Fallot corectată Majoritatea aritmiilor (supraventriculare) Sindrom Turner fără dilataţie aortică	Risc scăzut de mortalitate sau de morbiditate maternă moderată. Rată evenimente cardiace: 5,7-10% Consiliere: DA	Spital local	O dată/trimestru	Spital local

TABELUL I. (continuare)

OMSm II-III	Disfuncţie sistolică VS uşoară (FEVS >45%) Cardiomiopatia hipertrofică Valvulopatii native neincluse în clasa I sau IV (stenoză mitrală largă, stenoză aortică moderată) Marfan sau alte sindroame aortice ereditare fără dilataţie aortică Bicuspidie aortică cu rădăcina <45 mm Coarctaţie aortică operată Defect septal atrio-ventricular	Risc intermediar de mortalitate sau de morbiditate maternă moderat-severă. Rată evenimente cardiace: 10-19% Consiliere: DA	Spital de referinţă	Bilunar	Spital de referinţă
OMSm III	Disfuncţie sistolică VS moderată (FEVS 30-45%) Istoric de CMP fără disfuncţie sistolică VS reziduală Proteze valvulare mecanice Malformaţii cardiace complexe: ventricul drept sistemic cu funcţie VD păstrată, circulaţie Fontan stabilă, cardiopatie cianogenă necorectată Stenoză mitrală moderată Stenoză aortică severă asimptomatică Dilataţie aortică moderată (40-45 mm în sindrom Marfan sau alte aortopatii ereditare; 45-50 mm în bicuspidia aortică; 20 mm/m^2 indexat în sindrom Turner; <50 mm în tetralogia Fallot) Tahicardia ventriculară	Risc semnificativ de mortalitate sau de morbiditate maternă severă. Rată evenimente cardiace: 19-27% Consiliere: DA, de către expert	Centru de expertiză pentru sarcină şi boli cardiace	Lunar sau bilunar	Centru de expertiză pentru sarcină şi boli cardiace
OMSm IV	Hipertensiunea arterială pulmonară Disfuncţie sistolică VS severă (FEVS <30% sau clasa NYHA III-IV) Istoric de CMP cu orice grad de disfuncţie sistolică reziduală Stenoza mitrală severă Stenoza aortică severă simptomatică Ventricul drept sistemic cu disfuncţie ventriculară moderat-severă Dilataţie aortică severă (>45 mm în sindrom Marfan sau alte aortopatii ereditare; >50 mm în bicuspidia aortică; >25 mm/m^2 indexat în sindrom Turner; >50 mm în tetralogia Fallot) Ehlers-Danlos cu determinare vasculară (Re)coarctaţie aortică severă Circulaţie Fontan cu orice tip de complicaţie	Risc extrem de înalt de mortalitate sau de morbiditate maternă severă. Rată evenimente cardiace: 40-100% Consiliere: DA. Sarcina contraindicată; dacă s-a produs, de discutat întreruperea	Centru de expertiză pentru sarcină şi boli cardiace	Lunar	Centru de expertiză pentru sarcină şi boli cardiace

PCA, persistenţă de canal arterial; *PVM,* prolaps de valvă mitrală; *DSA,* defect septal atrial; *DSV,* defect septal ventricular; *VS,* ventricul stâng; *FEVS,* fracţie de ejecţie ventriculară stângă; *CMP,* cardiomiopatie peripartum; *VD,* ventricul drept.

Conceptul de "echipă a inimii în sarcină" ("pregnancy heart team"), nou introdus în recomandările ultimului ghid menţionat, necesită pentru monitorizarea sarcinilor cu risc OMSm II-III, III şi mai ales IV, minimum un cardiolog, un obstetrician şi un anestezist, toţi cu expertiză în sarcinile cu risc înalt datorat bolilor cardiovasculare.

La femeile cu *boli cardiace congenitale,* cunoaşterea detaliată a bolii facilitează încadrarea în clasa OMS de risc (Tabelul I).

Sarcina reprezintă un status de risc major la femeile cu *aortopatii ereditare,* mai ales necunoscute anterior, iar riscul de dilatare progresivă a aortei toracice creşte în asociere cu HTA şi vârsta maternă avansată. Modificările hemodinamice şi hormonale cresc riscul de disecţie, mai ales în ultimul trimestru de sarcină (50%) sau imediat post-partum. Ca atare, toate femeile cunoscute cu sindrom genetic sau istoric familial de patologie aortică trebuie evaluate înaintea concepţiei, inclusiv imagistic prin computer tomografie sau RMN, cu raportarea diametrelor aortice la suprafaţa corporală, mai ales în cazul celor de statură mică (sindromul Turner). O aortă ascendentă de >45 mm (în sindroamele Marfan şi Loeys Dietz)/> 50 mm (în bicuspidia aortică)/>25 mm/m^2 (indexat în sindromul Turner), ca şi istoricul vechi de disecţie de aortă, reprezintă contraindicaţii, cu clasa de risc IV OMS, pentru obţinerea sarcinii. Dacă aceasta se produce totuşi, monitorizarea şi naşterea, prin cezariană, trebuie efectuate de către o echipă a inimii în centre terţiare cu expertiză şi cu chirurgie cardio-toracică disponibilă [1•]

În *valvulopatiile dobândite,* atunci când se indică o intervenţie chirurgicală de corecţie a leziunilor înaintea sarcinii, este necesară evaluarea de către cardiolog a riscurilor şi beneficiilor tuturor opţiunilor de intervenţie (proteze metalice, biologice, plastie valvulară, tratament intervenţional). Femeile cu *proteze valvulare* vor efectua obligatoriu o ecografie transtoracică anterior sarcinii, după obţinerea acesteia şi oricând la apariţia simptomelor şi vor fi complet informate asupra riscurilor producerii trombozei de proteză sau a evenimentelor embolice, precum şi asupra riscurilor tratamentului anticoagulant[9]. Astfel, registrul ROPAC a arătat că la purtătoarele de proteză mecanică, şansa unei sarcini fără evenimente adverse cardiace, cu făt viu la naştere, a fost de 58%, comparativ cu 79% la purtătoarele de proteză biologică şi 78% la gravidele cu afecţiune cardiacă neprotezate [1•] Informarea presarcină presupune explicarea faptului că anticoagulantele orale de tip antivitamină K (AVK) reprezintă cea mai sigură opţiune din punct de vedere al riscului trombotic al protezei, deşi riscurile fetale nu sunt neglijabile, dependente însă şi de dozele utilizate. Invers, utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM) înseamnă un risc mai mare de tromboză a protezei şi un risc inferior de afectare fetală. Continuarea AVK pe tot parcursul sarcinii poate fi făcută cu condiţia necesarului unor doze scăzute şi a monitorizării INR săptămânale.

În *afecţiunile hipertensive ale sarcinii,* inclusiv *preeclampsia* (PE), consilierea se referă la riscul de recurenţă după prima sarcină cu aceste complicaţii. Riscul de recurenţă a PE este raportat în intervale foarte largi, fiind însă stabilit că este mai înalt dacă primul episod a fost precoce, sever sau complicat cu eclampsie sau cu sindrom HELLP[4].

Aritmiile şi *tulburările de conducere* cunoscute anterior sarcinii necesită un diagnostic precis şi o încadrare în gradul de risc pentru un potenţial prognostic negativ materno-fetal. Atât tratamentul de prevenţie medicamentoasă, cât şi indicaţia de efectuare a studiilor electrofiziologice şi a procedurilor intervenţionale pre-concepţie se decide multidisciplinar, printr-o hotărâre comună a cardiologului, electrofiziologului şi obstetricianului.

Boala cardiacă ischemică, deşi rară, are o prevalenţă în creştere în rândul femeilor de vârstă fertilă, direct proporţional cu cumulul factorilor de risc cardiovasculari: fumat, diabet zaharat, HTA, dislipidemii. Evaluarea acestor

factori şi controlul lor înaintea obţinerii sarcinii sunt premizele pentru un prognostic favorabil. În ceea ce priveşte intervalul de timp recomandat pentru obţinerea sarcinii după un sindrom coronarian acut, datele actuale nu sunt clare, însă se recomandă temporizarea pentru minim un an, având în vedere şi efectele potenţial embriotoxice ale medicaţiei antiagregante sau de blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron necesare în prevenţia secundară post-infarct.

Cardiomiopatiile sunt un spectru de afecţiuni cu potenţial major de prognostic negativ materno-fetal în cazul asocierii sarcinii, datorită riscului de decompensare prin modificările hemodinamice specifice acesteia. Femeile diagnosticate cu cardiomiopatie dilatativă (CMD) de orice etiologie necesită informare obligatorie privind riscul agravării bolii şi al deteriorării funcţiei cardiace. Astfel, o FEVS <40% determinată ecocardiografic prezice un risc înalt de morbi-mortalitate în sarcină. Dacă totuşi sarcina este dorită, medicaţia specifică insuficienţei cardiace va fi adaptată pre-concepţie, cu oprirea administrării de inhibitori de enzimă de conversie (IECA)/blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA)/neprilisină (ARNi), a antagoniştilor de receptori de mineralocorticoizi şi a ivabradinei [1, 4]. Ca şi în cazul CMD ereditare, pacientele cu cardiomiopatie hipertrofică necesită sfat genetic privind riscul transmiterii bolii, precum şi stratificarea riscului de moarte subită.

Cardiomiopatia peripartum (CMPP), entitate patologică de cauză incertă specifică sarcinii şi puerperiumului, are o rată înaltă de recurenţă la sarcini ulterioare. Prevalenţa bolii are o distribuţie cu mare variabilitate geografică, iar principalii factori de risc predispozanţi identificaţi sunt: multiparitatea, rasa neagră, fumatul, diabetul, preeclampsia asociată, malnutriţia, vârsta avansată sau sarcină în adolescenţă [1]. Apariţia unei sarcini consecutive unei CMPP prezintă un risc de mortalitate de 10% şi de agravare a insuficienţei cardiace de 25-50%, mai ales dacă FEVS nu a fost recuperată la 6 luni după prima sarcină, context care plasează afecţiunea în clasa de risc OMS IV; în cazul recuperării FEVS, mortalitatea prezisă la o nouă sarcină este mai scăzută, iar insuficienţa cardiacă se agravează în până la 25% din cazuri[4].

În *tromboflliile ereditare* şi la pacientele cu istoric de *boală tromboembolică venoasă,* evaluarea riscului de evenimente trombembolice în sarcină trebuie efectuată cel mai târziu la începutul primului trimestru de sarcină şi repetată în perioada intra- şi postnatală. Testarea genetică este justificată numai în cazurile evenimentelor trombotice recurente şi nu ca metodă generală de screening. Tratamentul anticoagulant profilactic va fi instituit la gravidele cu mai mult de 4 factori de risc pentru boala trombembolică sau cele cu trombofilie documentată sau cu istoric de eveniment trombotic, pe tot parcursul sarcinii şi 12 săptămâni postpartum[4].

EVALUAREA CARDIOLOGICĂ ÎN SARCINĂ

Anamneza şi examenul clinic. Fatigabilitatea, dispneea uşoară, palpitaţiile, durerea-arsură retrosternală secundară refluxului gastro-esofagian sau edemele periferice fac parte din tabloul simptomatic şi obiectiv al modificărilor adaptative fiziologice din sarcină, putând fi însă confundate cu acuze specifice insuficienţei cardiace. Astfel, orice agravare bruscă şi inexplicabilă a dispneei şi orice suflu nou apărut auscultator, mai ales diastolic, va necesita efectuarea unei ecocardiografii. Screening-ul sistematic al HTA gestaţionale şi/sau preeclampsiei se va face prin măsurarea repetată şi standardizată a tensiunii arteriale şi dozarea proteinuriei. Pentru cardiopatiile congenitale, mai ales cianogene, măsurarea repetată a pulsoximetriei este obligatorie[1].

Electrocardiograma. În majoritatea cazurilor, în sarcină are loc o rotaţie a cordului spre stânga, cu o deviaţie axială stângă secun-

dară de 15-20%. Se pot înregistra, de asemenea, în mod uzual, modificări tranzitorii de tipul apariţiei undelor -Q şi negativării undelor T în derivaţiile DIII şi aVF sau în V1, V2 şi, mai rar, V3.

Ecocardiografia. Reprezintă metoda imagistică de elecţie în sarcină, utilizarea ultrasunetelor fiind complet inofensivă, inclusiv în tehnicile speciale de tipul Doppler tisular, speckle tracking sau ecografie 3D. Este importantă cunoaşterea modificărilor tranzitorii ale unor parametri ecocardiografici în sarcină: dilatarea uşoară de cavităţi, hipertrofia septală sau creşterea gradienţilor transvalvulari.

Ecografia transesofagiană, deşi relativ sigură, se utilizează cu indicaţii selectate (de tipul evaluării cardiopatiilor congenitale, a protezelor valvulare sau în suspiciunea de disecţie de aortă) şi cu monitorizare fetală, ţinând cont şi de riscul de vomă sau aspiraţie şi de creşterea presiunii intraabdominale. Sedarea se va face cu prudenţă, fiind totuşi în principiu de evitat, iar administrarea preventivă de ondansetron ca antiemetic nu are contraindicaţii.

Ecografia vasculară cu compresie reprezintă examenul de primă intenţie în suspiciunea de boală tromboembolică venoasă.

Ecografia de contrast cu bule de soluţie salină pentru detectarea foramen ovale patent sau a defectelor septale nu are contraindicaţii, în schimb utilizarea agenţilor noi de contrast intravenos are potenţiale efecte embriotoxice[1, 6].

Testul de efort. Evaluarea capacităţii de efort face parte din managementul preconcepţie la pacientele cu cardiopatii congenitale şi cu valvulopatii, mai ales de tip obstructiv, şi poate fi efectuată şi în timpul sarcinii la paciente asimptomatice, neexistând dovezi de creştere a riscului de avort spontan. Specificitatea investigaţiei creşte la utilizarea ecografiei de stres cu cicloergometru, în schimb indicaţiile ecografiei de stres la dobutamină sunt rare şi preferabil a se evita[1].

Imagistica prin radiaţii ionizante. Efectele negative ale expunerii produsului de concepţie la sursele de radiaţii ionizante sunt reprezentate de teratogeneză, mutageneză şi riscul de malignităţi infantile, cu vulnerabilitate maximă în perioada organogenezei şi progresiv redusă în trimestrele II şi III. De asemenea, riscul este dependent de cantitatea şi zona de iradiere. Limita maximă cumulativă de radiaţii ionizante acceptată pentru făt este de 50 mGy; dintre examinările radiologice, radiografia toracică, CT toracic şi angio-CT cardiac conferă o iradiere fetală minimă, în timp ce scintigrama de ventilaţie-perfuzie, cateterismul, coronarografia şi studiul electrofiziologie, inclusiv procedurile terapeutice conferă o iradiere joasă şi pot fi efectuate în relativă siguranţă în indicaţii bine stabilite şi în beneficiul matern, cu condiţia obligatorie a informării şi a obţinerii consimţământului semnat al acesteia[10, 11].

Cateterismul cardiac. Expunerea medie la radiaţii cu abdomenul neprotejat este de 1,5 mGy. Cateterismul este rareori indicat strict în scop diagnostic, dar necesar uneori ghidării unor proceduri intervenţionale, mai ales de urgenţă: angioplastia coronariană (PCI) în sindroamele coronariene acute (SCA), tratamentul intervenţional în cazuri selecţionate de valvulopatii decompensate, studiul electrofiziologie (preferabil cu mapping electroanatomic) pentru ablaţia de aritmii refractare la tratamentul medical sau cu degradare hemodinamică. Scurtarea timpului de expunere şi utilizarea de preferinţă a abordului radial, care previne expunerea abdomenului la fasciculul de raze X sunt măsuri suplimentare de prevenţie a iradierii[1].

Imagistica prin rezonanţă magnetică. În situaţiile în care investigaţiile non-invazive nu elucidează diagnosticul (cardiopatii congenitale, patologia aortei sau tromboembolismul pulmonar) şi examenul RM este la dispoziţie, acesta este preferabil imagisticii prin radiaţii ionizante, neînregistrându-se efecte adverse nocive până la 3T. Totuşi, utilizarea substanţei de contrast intravenos -gadolinium- în sarcină este controversată, deoarece agentul traversează placenta şi au fost semnalate efecte teratogene la animale; este, de aceea, de evitat în primul

trimestru. Alăptarea poate fi, însă, continuată după expunere, deoarece excreţia în laptele matern este redusă [1, 11].

MANAGEMENTUL AFECŢIUNILOR CARDIACE ÎN SARCINĂ

Boli cardiace congenitale

Aproximativ 2/3 din cardiopatiile asociate sarcinii sunt reprezentate, conform registrului ROPAC, de cardiopatiile congenitale, cele mai importante fiind tetralogia Fallot, defectul septal atrial şi ventricular, sindromul Marfan, coarctaţia de aortă şi anomaliile valvei mitrale [12]. Bolile cardiace congenitale conferă un prognostic negativ fetal (prin hipoperfuzie şi hipoxie) şi matern (prin evoluţia insuficienţei cardiace şi riscul de aritmii şi fenomene tromboembolice, inclusiv embolii paradoxale şi AVC secundar). Orice boală congenitală în care saturaţia oxigenului matern este sub 85% scade şansa de naştere a unui făt viu la sub 12%. De asemenea, în HTP de orice cauză, decesul matern survine frecvent în ultimul trimestru şi în primele luni postpartum, datorită crizelor hipertensive pulmonare şi insuficienţei cardiace drepte refractare. Din acest motiv, HTP semnificativă de orice cauză situează o sarcină asociată în clasa de risc IV OMSI, [4].

Dacă afecţiunea nu era cunoscută anterior sarcinii, diagnosticul poate fi stabilit la un control întâmplător sau în cazul apariţiei complicaţiilor (agravarea insuficienţei cardiace, apariţia de aritmii, naştere prematură, moarte intrauterină etc.). Investigaţia de bază este ecocardiografia transtoracică sau, în cazuri selecţionate, transesofagiană. Asociat, RMN cardiac poate aduce detalii diagnostice suplimentare. Cateterismul cardiac drept are indicaţii stricte şi se poate efectua pentru diagnosticul şi gradarea hipertensiunii pulmonare.

Când sarcina este menţinută, obiectivele terapeutice sunt de menţinere a volumului circulant adecvat (cu monitorizare atentă a tensiunii arteriale şi frecvenţei cardiace), evitarea hipotensiunii sistemice, a hipoxiei şi acidozei (cu monitorizare periodică a saturaţiei oxigenului periferic şi echilibrului acido-bazic). Tratamentul insuficienţei cardiace se va face conform indicaţiilor în vigoare, dar cu evitarea medicaţiei fetotoxice (în special a IECA). În cazul HTP tromboembolice cronice (indicaţie de ghid clasa IC) şi a pacientelor cu circulaţie Fontan (indicaţie clasa IIaC) se va administra tratament cu HGMM în doze anticoagulante. La inducerea naşterii se va evita orice tip de anestezie care favorizează scăderea rezistenţei vasculare periferice [1, 4].

Patologia aortei

Datorită riscului semnificativ de disecţie, gravidele cu patologie cunoscută a aortei (mai ales sindroame ereditare) necesită monitorizarea ecocardiografică a diametrelor periodic în timpul sarcinii şi până la 6 luni postpartum (la fiecare 4-12 săptămâni, în funcţie de severitatea dilataţiei şi a bolii de bază). Pentru evaluarea aortei ascendente distale, a crosei şi aortei descendente toracice, se poate utiliza RMN fără contrast cu gadolinium [1].

Obiectivul profilactic principal este de control strict al tensiunii arteriale, cu administrare, în cazuri selecţionate, de medicaţie antihipertensivă fără efecte fetotoxice, în principal betablocante, pe tot parcursul sarcinii şi sub monitorizarea creşterii fetale; în cazul particular al sindromului Ehlers-Danlos (cu risc major de disecţie) se recomandă administrarea de celiprolol, inclusiv la gravidele normotensive, pe baza efectelor favorabile observate în studii în afara sarcinii. Chirurgia reparatorie profilactică (pentru aorta ascendentă cu diametru >45 mm şi creştere rapidă), cât şi de urgenţă pentru disecţiile acute, pot fi făcute în timpul sarcinii, cu efectuarea în prealabil a cezarienei de urgenţă în cazurile în care fătul este considerat viabil [1].

Naşterea vaginală este recomandată la gravide cu diametrul aortic <40 mm (indicaţie clasa IC), iar cezariana la diametru >45 mm (indicaţie clasa Ila C). La diametru 40-45 mm, indicaţia va fi stabilită individualizat, naşterea vaginală fiind efectuată cu anestezie peridurală şi accelerarea stadiului doi al travaliului [1].

Valvulopatii dobândite

Registrul ESC ROPAC a arătat că valvulopatiile reprezintă 24% dintre afecţiunile cardiovasculare asociate sarcinii; dintre acestea, cea mai frecvent identificată rămâne stenoza mitrală reumatismală12. Stenozele valvulare sunt mai prost tolerate şi au prognostic mai rezervat decât regurgitările. Astfel, creşterea volumului-bătaie şi scăderea rezistenţei vasculare periferice determină creşterea gradientului transvalvular aortic; iar creşterea frecvenţei cardiace scade timpul de umplere diastolică, deja deficitar, la gravidele cu stenoză mitrală. În schimb, în regurgitări, vasodilataţia periferică are un efect favorabil asupra volumului regurgitant5. Prognosticul nefavorabil este dat de dezvoltarea insuficienţei cardiace, a fibrilaţiei atriale şi a deteriorării hemodinamice. În stenoza aortică moderată sau severă, dar asimptomatică (inclusiv la testul de efort) înaintea sarcinii, apariţia IC este rară (<10%)1, [12].

Tratamentul în *stenoza mitrală* simptomatică sau cu HTP secundară este cu beta-blocante beta-I selective, diuretice pentru controlul congestiei, anticoagulare cu heparine sau AVK în cazul apariţiei fibrilaţiei atriale, trombozei atriale stângi sau unui eveniment embolie în antecedente. Comisurotomia percutană în timpul sarcinii este rezervată cazurilor sever simptomatice sau cu presiunea sistolică în artera pulmonară >50 mmHg în ciuda tratamentului medical[i].

În *stenoza aortică severă* neoperată anterior (indicaţiile fiind: stenoze simptomatice, FEVS <50% sau test de efort pozitiv) şi care în timpul sarcinii dezvoltă simptome severe de insuficienţă cardiacă, în ciuda terapiei medicale, se poate indica valvuloplastia cu balon [1].

În *regurgitarea mitrală* şi *aortică* cronice, neoperate anterior (indicaţii: simptomatice, cu disfuncţie sau dilataţie de VS) se va recurge în sarcină la tratament medical, contraindicate fiind IECA, BRA şi diureticele antialdosteronice 1.

Orice acutizare severă a insuficienţei cardiace, refractară la tratamentul medical, poate indica intervenţia chirurgicală de urgenţă, iar dacă fătul este considerat viabil, se va recurge în prealabil la extragerea prin operaţie cezariană.

Profilaxia endocarditei bacteriene este rezervată numai cazurilor cu antecedente ale acestei afecţiuni şi celor cu proteze valvulare metalice.

Proteze valvulare. Femeile de vârstă fertilă la care este planificată o intervenţie de înlocuire valvulară au 2 opţiuni: înlocuirea cu proteze valvulare metalice (care necesită anticoagulare pe termen nelimitat) sau cu protezegraft biologice, fără necesar de anticoagulare, dar cu o degradare mai rapidă, mai ales în condiţii de sarcină. Alegerea tipului de proteză trebuie discutată în cadrul unei echipe a inimii dedicată sarcinii; ulterior obţinerii, managementul unei sarcini la pacientele cu proteză mecanică se va face într-un centru de expertiză cu o astfel de echipă. Orice prezentare a unei gravide cu proteză mecanică pentru agravarea dispneei sau pentru un eveniment embolie are indicaţie de ecocardiografie de urgenţă [1].

Anticoagulantele orale de tipul AVK au risc teratogen major, fiind contraindicate între săptămânile 6 şi 12 de sarcină şi înlocuite cu HGMM în doze ajustate după greutatea corporală şi nivelul măsurat de anti-factor Xa; excepţie ar putea fi cazurile cu necesar redus de anticoagulare (ex.: de <2 mg acenocumarol sau <5 mg warfarină pe zi), în care AVK pot fi continuate şi în primul trimestru, cu condiţia monitorizării INR la I-maxim 2 săptămâni. Acestea vor fi oprite şi înlocuite cu heparină nefracţionată (HNF) (cu monitorizare APTT) sau cu HGMM în doze ajustate după greutate şi nivelul anti-Xa în săptămâna 36, fiind

necesară o anticipare şi planificare a naşterii care să evite producerea acesteia într-un regim de anticoagulare necontrolat. Cu circa 36 de ore înaintea inducerii travaliului sau a cezarienei, HGMM vor fi înlocuite cu HNF, continuată până la 4-6 ore anterior naşterii şi repornită la 4-6 ore după naştere. Dacă riscul hemoragic nu este considerat major, trecerea de la HGMM la antivitaminele K se va face la 5-7 zile postpartum (anticoagulantele orale nu se excretă în lapte şi sunt de aceea permise în alăptare). Orice modificare a regimului anticoagulării pe parcursul sarcinii se va face numai cu supraveghere intraspitalicească[1].

Afecţiunile hipertensive

Afecţiunile hipertensive în sarcină sunt cele mai frecvente complicaţii medicale, asociate cu 5-10% din sarcini la nivel global. Mortalitatea şi morbiditatea maternă consecutive sunt produse prin abruptio placentae, accident vascular cerebral (AVC), insuficienţă multiplă de organe şi coagulare intravasculară diseminată. În acelaşi timp, riscurile fetale sunt de RCIU, prematuritate şi deces intrauterin (în 25%, 27% şi, respectiv, 4% din cazurile de preeclampsie). Preeclampsia (PE) şi eclampsia reprezintă principalele cauze de prematuritate şi de deces matern în sarcină, mai ales prin AVC şi edem pulmonar acut[1,3].

Definiţia HTA în sarcină este neuniformă şi nu se suprapune definiţiei generale a HTA esenţiale decât în privinţa valorilor absolute (TA sistolică ≥140 şi/sau TA diastolică ≥90 mmHg); ca severitate, se clasifică în HTA uşoară (140-159/90-109 mmHg) şi severă (≥160/110 mmHg). În funcţie de debut, etiopatogenie, tablou clinic şi prognosticul pe termen lung, distingem (cu uşoară variabilitate a definiţiilor) mai multe entităţi (Tabelul 2).

Pentru diagnostic, măsurarea TA se va face conform recomandărilor ghidurilor în vigoare, de elecţie cu sfigmomanometrul manual cu mercur, evitând în sarcina avansată decubitul dorsal, care determină scăderea valorilor prin reducerea întoarcerii venoase la nivelul venei cave inferioare datorită compresiei uterului gravid[1, 13]. Testarea proteinuriei va fi efectuată tuturor gravidelor, atât în sarcina precoce (pentru detectarea afectării renale preexistente), cât şi în trimestrul 2 (ca screening pentru PE). Proteinuria reprezintă un criteriu de diagnostic, însă nu prezice nici complicaţiile preeclampsiei pe termen scurt şi nici prognosticul matern renal pe termen lung[13]. În contextul PE, un acid uric >6 mg/dl şi evolutiv în creştere detectat identifică riscul crescut de prognostic negativ matern şi fetal[1]. Ecocardiografia ma-

TABELUL 2. **Clasificarea afecţiunilor hipertensive în sarcină** (adaptat după, 6, 13)

Tip	Caracteristici
HTA preexistentă	Precede sarcina sau cu debut înainte de săptămâna 20; poate fi secundară, se poate asocia cu proteinurie; persistă după 42 de zile postpartum
HTA gestaţională	Debut după săptămâna 20; de obicei se remite până la 42 de zile
Preeclampsia	HTA gestaţională+proteinurie semnificativă (>0,3 g/24 h sau raport albumină/creatinină ≥30 mg/mmol) sau alte disfuncţii de organe materne (renale, neurologice, hepatice, hematologice)
HTA preexistentă cu HTA gestaţională şi proteinurie suprapusă	
HTA neclasificabilă antenatal	TA măsurată prima dată după săptămâna 20, cu diagnosticarea HTA; reclasificare după 42 de zile postpartum
Eclampsia	Preeclampsie cu convulsii tonico-clonice şi alte manifestări cerebrale severe
HTA "de halat alb" în sarcină	Necesită obligatoriu pentru diagnostic MATA

HTA, hipertensiune arterială; *MATA,* monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale

ternă va fi efectuată la orice suspiciune de disfuncţie ventriculară stângă.

Factorii de risc pentru apariţia PE sunt enumeraţi în Tabelul 3.

TABELUL 3. **Factori de risc materni pentru preeclampsie** (adaptat după1)

Risc înalt pentru preeclampsie
- Hipertensiune arterială la o sarcină anterioară
- Boală cronică de rinichi
- Boală autoimună (ex.: lupus eritematos sistemic sau sindrom antifosfolipidic)
- Diabet zaharat tip I sau 2
- Hipertensiune cronică
Risc moderat pentru preeclampsie
- Primiparitate
- Vârsta maternă 2:40 ani
- Interval între sarcini >10 ani
- IMC 2:35 kg/m2 la prima vizită
- Istoric familial de preeclampsie
- Sarcină multiplă

IMC, indice de masă corporală.

Pentru gravidele cu risc moderat sau înalt, prevenţia PE se va face cu 100-150 mg aspirină zilnic, seara, din săptămâna 12 până la săptămâna 36-37. Indicaţia a fost introdusă în ghidul ESC actual, pe baza studiului ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) care a demonstrat scăderea semnificativă a incidenţei PE pre-termen la utilizarea aspirinei în doză de 150 mg zilnic, comparativ cu placebo[1].

În HTA preexistentă tratată anterior medicamentos, planificarea sarcinii presupune întreruperea administrării de IECA sau de sartani, ca şi a diureticelor tiazidice şi a statinelor. Dacă sarcina este deja documentată, acestea vor fi prompt înlocuite, cu monitorizarea evoluţiei fătului[1]. Afecţiunea are, în general, un prognostic favorabil, cu condiţia prezenţei unei funcţii renale normale. În PE, mai ales cea instalată precoce în trimestrul 2, controlul tensiunii are şi scopul de a temporiza inducerea naşterii până la o dezvoltare intrauterină fetală rezonabilă. Dacă asupra tratamentului HTA severe (2: 160/11 O mmHg) există consens general, valorile tensionale de la care se recomandă instituirea tratamentului în HTA uşoară sunt încă discutabile şi nu există o ţintă terapeutică precizată, ţinând cont că hipotensiunea poate, la rândul ei, afecta circulaţia utero-placentară. Medicamentele de elecţie sunt metildopa, labetalolul sau blocantele canalelor de calciu (mai ales nifedipina). Se va evita câştigul ponderal de peste 6,8 kg pe tot parcursul sarcinii la femeile obeze (>30 kg/m2 IMC), iar restricţia de sodiu nu este indicată[1•]

În urgenţele hipertensive, sunt de rezervă hidralazina şi urapidil iv, ambele având un profil de efecte adverse secundare considerat acceptabil. Nitroprusiatul de sodiu rămâne ultima alegere (datorită riscului de intoxicaţie fetală cu cianid), iar nitroglicerina iv are indicaţie în PE asociată cu edem pulmonar. Sulfatul de magneziu iv, utilizat pentru prevenţia convulsiilor din eclampsie, nu se administrează concomitent cu BCC datorită efectului sinergic, cu risc de hipotensiune[1•]

Postpartum, se va evita metildopa, datorită riscului de accentuare a depresiei postpartum, precum şi nifedipina, în cazul alăptării, datorită excreţiei în lapte la concentraţii similare plasmei materne. În rest, cu excepţia propranololului, care are un profil farmacologic similar, toate antihipertensivele se excretă în lapte, dar în cantităţi foarte reduse. În HTA gestaţională şi PE, de regulă HTA se remite în primele 6 săptămâni postpartum; în consecinţă, dozele vor fi ajustate treptat până la oprirea tratamentului.

Pe termen lung, femeile cu istoric de preeclampsie sunt expuse unui risc cardiovascular global semnificativ: risc dublu de boală cardiacă ischemică, AVC şi evenimente tromboembolice în următorii 5-15 ani după sarcină şi risc de dezvoltare a HTA cronice aproape cvadruplu[4].

Aritmii şi tulburări de conducere

Diagnosticul aritmiilor în sarcină urmează aceeaşi conduită ca în populaţia generală. Cel mai frecvent, tabloul clinic cuprinde palpitaţii, dar şi dispnee, lipotimie, sincopă, vertij, angină[4]. Investigaţiile de primă linie recomandate sunt electrocardiograma de suprafaţă (ECG), urmată de monitorizarea Holter ECG continuă pe 24 sau 48 de ore, dacă ECG nu surprinde aritmia incriminată. Ecocardiografia transtoracică se recomandă în cazul tuturor aritmiilor, cu scopul de a diagnostica modificări morfologice posibile care pot fi substrat al aritmiei.

Conduita terapeutică depinde de tipul tulburării de ritm sau conducere, de toleranţa pacientei, etiologie şi existenţa sau nu a unei patologii organice cardiace subiacente. Administrarea antiaritmicelor în timpul sarcinii trebuie bine cântărită, ţinând cont de posibilele efecte adverse fetale. Din acest motiv, orice cauză potenţial reversibilă trebuie investigată în prealabil (inclusiv prezenta anemiei semnificative sau a unei disfuncţii tiroidiene). În general, în cazul unui cord structural normal şi dacă aritmia nu este înalt simptomatică, aceasta va fi supravegheată fără medicaţie. Pe de altă parte, în prezenţa unor boli cardiace structurale, aritmii susţinute de tipul tahicardiei paroxistice supraventriculare (TPSV), flutterului şi fibrilaţiei atriale sunt prost tolerate şi pot determina hipoperfuzie fetală. Ablaţia pe cateter va fi pe cât posibil temporizată până în trimestrul II pentru a evita riscurile iradierii în perioada organogenezei [1•]

Tahiaritmiile supraventriculare. Pentru tratamentul acut al episodului de TPSV, dacă manevrele vagale (tuse, Valsalva, masaj sinocarotidian) eşuează, adenozina iv în bolus reprezintă medicaţia de elecţie. Tratamentul antiaritmic preventiv poate fi făcut, în funcţie de frecvenţa episoadelor şi severitatea simptomelor, cu beta-blocante (cu excepţia atenololului), verapamil, antiaritmice de clasa I (flecainidă, propafenonă-mai ales în prezenţa sindromului WPW) sau sotalol. În cazul fibrilaţiei şi flutter-ului atrial, este de preferat ca strategie controlul ratei sau, dacă acesta nu este posibil, controlul frecvenţei cu beta-blocante şi/sau digoxin sau verapamil. Cardioversia electrică este de ales în situaţiile de degradare hemodinamică, în rest conversia medicamentoasă se poate face cu beta-blocante sau, pe cord structural normal, cu ibutilidă sau flecainidă. Tratamentul anticoagulant va urma aceleaşi indicaţii de stratificare a riscului de AVC ca în populaţia generală, cu menţiunea că, în sarcină, administrarea de anticoagulante noi (NOAC) este strict contraindicată [1].

Tahiaritmiile ventriculare. Pentru extrasistolele ventriculare nesistematizate, frecvente, se indică doze mici de beta-blocante (de elecţie, metoprololul) doar atunci când acestea sunt prost tolerate simptomatic sau hemodinamic. Tahicardia ventriculară (TV) apare rar pe cord structural normal, cu excepţia unei variante monomorfe, idiopatice, frecvent cu origine la nivelul tractului de ejecţie al VD, dar care poate fi determinată de automatism anormal la nivel tricuspidian, VS, aortă. Tahicardiile ventriculare monomorfe/polimorfe/fibrilaţia ventriculară sunt, în general, aritmii legate de patologii cardiace subiacente, cum ar fi boală cardiacă ischemică, valvulopatii, cardiomiopatii (hipertrofică, CMPP, CMD, aritmogenă de VD), sindrom de QT lung[4]. La apariţia de novo a tahicardiei ventriculare în ultimele 6 săptămâni ale sarcinii sau precoce postpartum este necesară investigarea apariţiei posibile a CMPP [1•] Tratamentul episodului acut este reprezentat de şocul electric (atât pentru TV instabilă, cât şi stabilă) sau medicamentos, agenţii recomandaţi fiind beta-blocantele, flecainidă, procainamida sau sotalolul. Ca şi în cazul TPSV refractare la prevenţia medicamentoasă, în indicaţii specifice şi cu analiza balanţei risc-beneficiu, se pot efectua intervenţii electrofiziologice de tipul ablaţiei pe cateter cu mapping electroanatomic sau implantării de defibrilator (ICD)[1•]

Tulburări de conducere atrio-ventriculare. Apar rar în timpul sarcinii şi sunt fie congenitale, cum ar fi blocul atrioventricular corn-

plet (BAV) congenital, fie, în majoritatea cazurilor, au o cauză acută (infarctul miocardic, miocarditele, cardiomiopatiile etc.). Bradicardia sinusală asimptomatică, precum şi BAV de gradul I sunt cauzate frecvent de tonusul vagal crescut şi nu necesită tratament. Nu are de principiu indicaţie de cardiostimulare nici BAV de gradul II tip I (Wenckebach), în general cu prognostic bun şi fără cazuri raportate de evoluţie către bloc complet simptomatic [14]. Implantarea unui stimulator cardiac definitiv în timpul sarcinii este dificil de decis, datorită riscului de iradiere, în funcţie şi de perioada sarcinii. Indicaţiile principale sunt: BAV complet simptomatic sau asimptomatic, dar cu complexe QRS instabile, şi BAV grad II tip II cu origine infrahisiană (cu ritm de scăpare ventricular lent)[1, 4].

Boala cardiacă ischemică

Incidenţa bolii coronariene în sarcină este neclară, variabilă cu localizarea geografică, dar cu siguranţă în creştere, având în vedere creşterea vârstei medii de obţinere a sarcinii. Deşi sindroamele coronariene acute (SCA-infarctul miocardic cu sau fără supradenivelare de segment ST şi angina instabilă) sunt rare (1,7-6,2/100.000 de naşteri), boala coronariană în ansamblu este răspunzătoare de >20% dintre decesele materne de cauză cardiacă. Factorii de risc principali sunt fumatul, vârsta mamei, HTA, obezitatea, dislipidemia şi diabetul; factori de risc secundari sunt PE, trombofilia, multiparitatea, utilizarea cocainei şi, în perioada postpartum, transfuziile, infecţiile şi hemoragiile masive [1].

Particulară pentru sarcină este etiologia infarctului miocardic, diferită de cea clasică, predominant non-aterosclerotică: disecţia spontană coronariană (OSC) (43%), tromboza in situ (17%) şi infarctul cu coronare angiografic normale, inclusiv în cadrul cardiomiopatiei Takotsubo (18%)1; mai sunt descrise cu incidenţe mai reduse infarctele miocardice prin spasm arterial spontan sau indus iatrogen (de exemplu, prin administrarea de ergometrină pentru oprirea hemoragiei postpartum)4. OSC, entitate patologică asociată sarcinii, se produce mai ales în ultimul trimestru sau imediat postpartum şi interesează de obicei sistemul coronar stâng, în producerea sa fiind probabil implicate fluctuaţiile hormonale de estrogeni/progesteron. Tromboza in situ pe coronare fără leziuni aterosclerotice survine probabil secundar hipercoagulabilităţii din sarcină, dar şi emboliilor paradoxale.

Tabloul clinic de prezentare şi metodele de diagnostic nu diferă semnificativ de cele din populaţia generală, iar principalele patologii cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial sunt: TEP, disecţia de aortă şi preeclampsia. Managementul este similar, inclusiv tehnicile de revascularizare, în cazurile de OSC ţinându-se cont de fragilitatea vasculară; este multidisciplinar, implicând obstetricianul, cardiologul (clinician, dar şi intervenţional) şi specialistul ATI. Se poate lua decizia inducerii de urgenţă a naşterii, inclusiv în cazurile de deteriorare acută a stării generale materne sau fetale sau în cazul stopului cardiac matern, concomitent cu manevrele de resuscitare. În celelalte cazuri, tratamentul infarctului cu supradenivelare de segment ST (STEMI) nu trebuie amânat pentru inducerea naşterii, care va fi temporizată pentru minim 2 săptămâni de la evenimentul coronarian, în interesul managementului matern.

Tratamentul medicamentos în SCA la gravide nu poate urma recomandările complete prevăzute în ghiduri pentru populaţia generală, deoarece pentru mai multe clase există date puţine legate de riscul fetal. Dacă dozele reduse de aspirină sunt sigure, sunt în schimb puţine date despre inhibitorii P2Y 12, dar, în contextul stentării, clopidogrelul este de preferat agenţilor antiagreganţi mai potenţi, sarcina fiind un status cu risc înalt de sângerare. Postpartum, alăptarea nu este permisă decât la utilizarea antiagregării plachetare unice cu aspirină în doze mici. Beta-blocantele sunt eficiente în reducerea stresului de forfecare coronarian în DSC. În ceea ce priveşte indicaţia

de fibrinoliză, activatorul recombinat de plasminogen nu penetrează placenta, dar poate induce hemoragii subplacentare. Heparina nefracţionată administrată în interval scurt peri-PCI are beneficii ce depăşesc riscurile hemoragice; anticoagularea parenterală este indicată post-infarct miocardic pe termen lung în absenţa leziunilor aterosclerotice identificate angiografic, atunci când se suspicionează existenţa unei coagulopatii în etiologia infarctului. IECA, BRA şi statinele sunt contraindicate la gravide datorită efectelor adverse fetalei, 4_

Tratamentul intervenţional de dezobstrucţie a vasului incriminat se indică pentru STEMI (în primele 12 ore de la debutul simptomelor) şi pentru NSTEMI cu risc moderat sau înalt şi constă în PCI, cu sau fără implantare de stent. În ciuda riscului de iradiere, conduita intervenţională este de elecţie, iar indicaţia de PCI primară nu va fi temporizată de efectul radiaţiilor ionizante, dar se recomandă minimalizarea dozei şi abord arterial radial, la distanţă de zona abdominală 1, 11_

Cardiomiopatii şi insuficienţa cardiacă

Cardiomiopatia peripartum (CMPP) se defineşte ca o formă idiopatică, specifică sarcinii, manifestată printr-un tablou de insuficienţă cardiacă secundară disfuncţiei sistolice de VS, care survine spre finalul sarcinii sau în lunile consecutive naşterii, fără alte cauze de IC identificabile, cu o FEVS <45% fără dilatatie obligatorie a VS 15. Incidenţa globală prezi tă variaţii foarte largi între diferite grupuri etnice, iar etiologia este necunoscută, unele ipoteze incriminând diferiţi factori pro-inflamatori, pro-apoptotici şi autoimuni, ca de exemplu o anumită subformă de prolactină1 5. Tabloul de prezentare este de insuficienţă cardiacă secundară disfuncţiei VS, diagnosticată în ultima parte a sarcinii sau, în majoritatea cazurilor, imediat postpartum. Uneori, debutul se manifestă direct prin aritmii ventriculare, fenomene tromboembolice sau chiar stop cardiac 1• Boala evoluează variabil, de la "restitutio ad integrum" până la deteriorare progresivă a funcţiei contractile a VS, inclusiv deces. Deteriorarea FEVS apare în cca 50% din cazuri, în ciuda tratamentului optim, iar riscul de recurenţă la o nouă sarcină este apreciat a fi între 30-50%15_

Managementul antepartum în insuficienţa cardiacă acută vizează corectarea: 1) hipoxemiei; 2) hipoperfuziei şi disfuncţiei cardiace prin inotrop pozitive- levosimendan iv (de preferat dobutaminei, pacientele cu CMPP având o sensibilitate crescută la efectele cardiotoxice ale beta-mimeticelor); şi 3) congestiei prin diuretice (administrate cu prudenţă pentru a nu determina hipovolemie şi hipopotasemie)1, 15_ Planificarea naşterii se va face cu atât mai urgent cu cât gravida prezintă o instabilitate hemodinamică mai accentuată, cu informarea obligatorie şi a familiei, ţinând cont de prioritatea beneficiului matern. IC cronică va fi tratată conform ghidului ESC, cu excepţia utilizării medicamentelor contraindicate în sarcină. Diureticele de ansă se utilizează cu prudenţă, iar nitraţii şi hidralazina, ca vasodilatatoare de substituţie, sunt considerate relativ sigure 1.

Postpartum, când se menţine IC, tratamentul se va face, de asemenea, conform recomandărilor ghidului actual, precauţiile referindu-se doar la situaţia alăptării 1• De principiu, lactaţia în CMPP nu se recomandă (necesar metabolic crescut, efectele negative cunoscute ale prolactinei). În plus, studii mici au sugerat beneficii ale bromocriptinei (care produce ablactarea) în CMPP. Dacă totuşi mama optează pentru alăptare, dintre IECA, captoprilul, enalaprilul şi benazeprilul pot fi administrate1 5_ După 6 luni de tratament, la pacientele care se menţin simptomatice, prezintă FEVS <35% şi au pe ECG complexe QRS >130 ms de tip bloc de ramură stângă se va lua în considerare terapia de resincronizare cu sau fără defibrilator asociat, iar în cazurile mai grave, fără remisiune, indicaţia de transplant cardiac. Durata totală a tratamentului este de minim 6 luni, cu reeva-

luare ulterioară şi va fi oprit gradual, întrucât s-au observat cazuri frecvente de recădere după oprirea bruscă [1]. Tromboprofilaxia cu anticoagulante orale se va face în toate cazurile de disfuncţie severă de VS, tromboză intracardiacă, prezenţa fibrilaţiei atriale sau apariţia unor complicaţii tromboembolice[4]. Există perspective terapeutice promiţătoare legate de terapia cu bromocriptină (agonist de dopamină cu rol în blocarea secreţiei de prolactină) şi serelaxină (hormon vasodilatator secretat de corpul Iutea! cu dovezi de beneficii în tratamentul IC)4.

Cardiomiopatiile dilatative. Ca şi în populaţia generală, etiologiile sunt diverse (familială, post-miocarditică, ischemică, toxică, de exemplu post-expunere la antracicline- sau idiopatică). Ca diagnostic diferenţial cu CMPP, sarcina este mai prost tolerată şi IC apare mai precoce, din trimestrele I-II [1•] Managementul în sarcină va respecta aceleaşi principii menţionate mai sus: medicaţie pentru IC conform ghidurilor, dar cu evitarea agenţilor fetotoxici, continuarea beta-blocantelor (preferabil selective beta- I). Prognosticul este totuşi mai rezervat ca în CMPP, cu o rată inferioară de ameliorare şi cu un procent superior de paciente care vor necesita dispozitive de asistare ventriculară sau transplant cardiac [1, 4].

Cardiomiopatia hipertrofică. Atât pentru forma obstructivă, cât şi neobstructivă, se recomandă aceeaşi stratificare a riscului ca şi în afara sarcinii, continuarea beta-blocantelor dacă fuseseră prescrise anterior sau iniţierea acestora cu prudenţă dacă în sarcină apar simptome datorate obstrucţiei în tractul de ejecţie sau aritmiilor. În contextul apariţiei fibrilaţiei atriale persistente, se va lua în considerare cardioversia, datorită riscului major de deteriorare hemodinamică, iar anticoagularea se va iniţia obligatoriu. În forma obstructivă, fazele travaliului în naşterea vaginală vor fi bine supravegheate, iar postpartum se recomandă screening genetic al produsului de concepţie, mai ales pentru formele cu transmitere autozomal-dominantă [1].

Boala tromboembolică venoasă

Modificările de coagulabilitate şi staza venoasă conferă un risc crescut pentru boala tromboembolică venoasă (BTV) în sarcină, manifestările principale fiind trombozele venoase superficiale şi profunde, tromboembolismul pulmonar (TEP) şi tromboflebita septică pelvină. Pentru prevenţia manifestărilor tromboembolice, anterior concepţiei sau cât mai devreme după obţinerea sarcinii trebuie investigaţi factorii de risc, cu încadrarea în grupele de risc înalt, intermediar şi, respectiv, scăzut - în acest mod stabilindu-se şi managementul de prevenţie adecvat. Astfel, toate femeile cu cel puţin 4 factori de risc vor primi tratament profilactic cu HGMM pe tot parcursul sarcinii şi încă 6 săptămâni postpartum, cu referire către o echipă de expertiză în tromboză (risc înalt). Factorii de risc pot fi sistematizaţi în *preexistenţi* (istoric de BTV, trombofilie ereditară, mai ales cu risc înalt, comorbidităţi medicale cu risc protrombotic, istoric familial de BTV neprovocată sau estrogeni-indusă, vârsta >35 ani, obezitatea, multiparitatea, fumatul etc.), *obstetricali* (sarcina multiplă, procedurile de reproducere asistată, cezariana, travaliul prelungit >24 h, naşterea prematură sau de făt mort) şi *tranzitori* (diferite intervenţii chirurgicale) [16, 17].

Diagnosticul trombozei venoase profunde (TVP) se stabileşte după confirmarea suspiciunii clinice de către rezultatul pozitiv al examenului ultrasonografie cu compresie al venelor membrelor inferioare, cu sensibilitate şi specificitate înalte pentru TVP proximală şi mai puţin pentru cele joase şi intrapelvine. Astfel, un examen Doppler venos pozitiv va determina iniţierea imediată a tratamentului, în schimb un examen negativ asociat unei suspiciuni clinice înalte de TVP proximală va necesita repetarea acestuia la 3 şi, respectiv, 7 zile, anticoagularea fiind totuşi iniţiată, iar o ve-

nografie prin rezonanţă magnetică se indică pentru excluderea unei tromboze în micul bazin [1]. Nu este recomandată dozarea D-dimerilor în diagnosticul TVP, nivelul acestora înregistrând o creştere relativă cu circa 39% în fiecare trimestru în mod fiziologic în timpul sarcinii', [17].

Diagnosticul TEP porneşte, de asemenea, de la o suspiciune clinică reprezentată de apariţia sau agravarea dispneei, prezenţa de semne clinice asociate de TVP, tahicardie, sincopă etc. Dificultatea constă în diferenţierea tabloului de cel specific sarcinii fiziologice. Pentru toate gravidele cu prezentare tipică, se indică efectuarea ECG, a pulsoximetriei şi a radiografiei toracice. ECG poate prezenta semne tipice (S I Q3T3 sau BRD nou instalat) sau poate fi normală. Gradul iradierii fetale pe care o implică radiografia toracică este neglijabil la orice vârstă gestaţională, în timp ce valoarea pentru diagnosticul diferenţial în cadrul unei suspiciuni de embolie pulmonară este indiscutabilă (pneumonie, pneumotorax)4. În cazul prezenţei semnelor de TVP, se recomandă evaluarea prin ecografie Doppler la nivelul venelor membrelor inferioare. În contextul diagnosticului pozitiv de TVP şi al simptomelor specifice de TEP, se indică tratament specific, fără investigaţii suplimentare. Dacă evaluarea ecografică Doppler este negativă pentru TVP, următoarea investigaţie recomandată este RMN toracic sau, în lipsa disponibilităţii şi mai ales din trimestrul II, angio-CT rămâne o opţiune acceptabilă, inclusiv ca risc (minor) de iradiere fetală [I, II].

HGMM se recomandă ca primă opţiune de profilaxie şi tratament anticoagulant în BTV, cu utilizarea de doze conform greutăţii corporale măsurate la prima vizită obstetricală şi cu programarea naşterii cel târziu la 39 de săptămâni. La gravidele cu risc înalt trombotic, tratamentul cu HGMM se va converti cu 36 de ore înaintea inducerii naşterii la heparină nefracţionată, aceasta fiind oprită cu 4-6 ore înainte şi confirmarea unui APTT normalizat; la gravidele cu risc scăzut, inducerea naşterii sau cezariana vor fi provocate la 24 de ore de la ultima doză de HGMM I_

Fibrinoliza în TEP, cu omiterea dozei de încărcare de HNF, este rezervată exclusiv cazurilor asociate cu hipotensiune severă sau şoc, în celelalte situaţii regimul de tratament anticoagulant fiind similar celui din TVP. Experienţa montării filtrelor de venă cavă este limitată în contextul unui risc periprocedural semnificativ [I•]

Postpartum, HGMM vor fi reluate la 6 sau 12 ore după naşterea vaginală şi, respectiv, cezariană. Pentru comoditatea administrării, cât şi din motive financiare, mai ales în indicaţia de continuare a anticoagulării încă minim 6 săptămâni, înlocuirea cu antivitamine K poate fi iniţiată din a doua zi, cu suprapunere timp de 5 zile şi cu menţiunea că aceste anticoagulante orale sunt sigure în alăptare, nefiind excretate în laptele matern [I].

Anticoagulantele orale noi (directe) nu sunt recomandate în nicio împrejurare în sarcină, iar datele legate de efectele în timpul alăptării sunt, de asemenea, insuficiente [17].

MEDICATIA CARDIOVASCULARĂ, ŞI SARCINA

Principiul esenţial de administrare a medicamentelor în sarcină este atingerea unui beneficiu atât matern, cât şi fetal, cu amendamentul că în situaţiile de urgenţă, cu risc vital, contraindicaţiile principiale de utilizare a unui medicament în sarcină şi lactaţie nu trebuie să împiedice administrarea acestuia la mamă. De asemenea, în actualul ghid publicat în 2018, ESC nu mai recomandă luarea deciziei de tratament pe baza vechilor categorii FDA de risc fetal, ci a clasificării PLLR (Pregnancy and Lactation Labelling Rule) care oferă o scurtă descriere a informaţiilor existente la animale şi om. Date suplimentare pot fi obţinute online pe site-urile www.ema.europa.eu/, www.accessdata.fda.gov, http://www.embryotox.de şi informarea este obligatorie înainte de administrarea oricărui agent pe toată perioada sarcinii.

BIBLIOGRAFIE

1. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018; 00:1-83.
2. Savu O, Jurcuţ R, Giusca S, van Mieghem T et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5 (3): 289-297.
3. Sanghavi M, Rutherford J. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation. 2014; 130: 1003-1008.
4. Vinereanu D, Pătraşcu N, Traşcă LF. Bolile cardiovasculare în sarcină. În: Afecţiuni medicale în sarcină. Sub red.: AM Panaitescu, G. Peltecu. Ed. Academiei Române, Bucureşti 2017.
5. Şerban M. Modificările cardiovasculare în sarcină. În: Mic tratat de cardiologie. Ediţia a II-a. Sub red.: Ginghină C. Ed. Academiei Române, Bucureşti 2017.
6. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2011; 32: 3147-319.
7. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Br J Haematol 2006; 132 (2): 171-196.
8. Nanne Croles F, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer Kleebeek F. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ 2017;359: j4452.
9. Nishimura RA, Otto C, Bonow R, Carabello R et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation. 2014; 129:000-000.
10. Coakley F, Gould R, Hess C, Hope M et al. CT and MR pregnancy guidelines. https://radiology. ucsf. edu/pati ent-care/pati ent-sa fety/ct-m ri-pregnancy.
11. Colletti PM, Lee KH, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient. AJR Am J Roentgenol 2013; 200 (3): 515-521.
12. ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. Eur Heart J (2012) 34(9): 657-665.
13. Magee L., Pels A., Helewa M., Moutquin JM., von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive diseases in pregnancy. Preg Hypertens 2014 (4): 105-145.
14. Tateno S, Niwa K, Nakazawa M, Akagi T et al. Study Group for Arrhythmia Late after Surgery for Congenital Heart Disease (ALTAS-CHD). Circ J. 2003;67(12):992.
15. Sliwa K., Hilfiker Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2010;12(8):767-78.
16. Konstantinides SV et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014; 35: 3033 3069. 3069a 3069k.
17. Roya! College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Roya! College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline no. 37a. London: Roya! College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.

CAPITOLUL

48

Patologia cordului operat

Calculul riscului preoperator 977
Patologia cordului operat 978
Disfuncţia miocardică şi circulatorie 978
Insuficienţa ventriculară dreaptă 980
Infarctul miocardic perioperator 980
Hemoragia şi tromboza postoperatorie 981
Aritmiile postoperatorii 982
Complicaţiile postoperatorii pulmonare 984
Infecţiile 986
Afectarea renală 987
Complicaţiile neurologice 988
Bibliografie 989

Numărul de intervenţii chirurgicale cardiace este în continuă creştere, cu diferenţe majore între diverse regiuni ale Europei, reflectând capacitatea economică şi dezvoltarea sistemului sanitar din zona respectivă. Astfel, în anul 2016, în Germania au fost efectuate 61.4 by-pas-uri aorto-coronariene/100.000 locuitori, în timp ce Spania a raportat un număr de 17.9 intervenţii de by-pas/100.000 locuitori în anul 2015. În România, s-a remarcat o creştere a numărului intervenţiilor de by-pas aorto-coronarian în ultimii ani, de la 18.9/100.000 locuitori în anul 2011, la 22.8/100.000 locuitori în anul 2016[1].

Mortalitatea perioperatorie pentru diferite intervenţii chirurgicale cardiace variază larg cu tipul intervenţiei, gradul de urgenţă al acesteia, vârsta pacientului, prezenţa comorbidităţilor.

Analiza riscului de complicaţii perioperatorii în cazul intervenţiilor chirurgicale cardiace implică evaluarea factorilor de risc legaţi de pacient (factori de risc cardiovasculari, particularităţi ale patologiei cardiace ce impune intervenţia, comorbidităţi), precum şi a factorilor de risc legaţi de procedură (caracterul de urgenţă, tipul intervenţiei, tehnica utilizată).

În ciuda progreselor tehnicilor chirurgicale şi a managementului perioperator, chirurgia cardiacă expune pacientul la un risc crescut de evenimente postprocedurale, cu impact important asupra duratei spitalizării, calităţii vieţii, morbidităţii şi mortalităţii.

CALCULUL RISCULUI PREOPERATOR (EUROSCORE I, II, STS)

În încercarea de a integra diverşii factori de risc şi a stabili ponderea fiecăruia în determinarea riscului perioperator global, s-au elaborat o serie de scoruri de risc (EuroSCORE I, EuroSCORE II, scorul STS).

Printr-o analiză comparativă a celor trei scoruri, s-a demonstrat faptul că EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) este mai precis în ceea ce priveşte mortalitatea perioperatorie faţă de EuroSCORE I, ultimul supraestimând riscul perioperator

(3.95% vs 7.57%), nefiind menţionate diferenţe semnificative atunci când a fost comparat cu scorul STS (scorul Societăţii de Chirurgie Toracică). EuroSCORE II a inclus un număr mai mare al procedurilor complexe, dovedindu-se a fi cel mai riguros sistem de evaluare a riscului în chirurgia modernă cardiacă2.

Modelul EuroSCORE este utilizat pentru a estima riscul de deces perioperator, mortalitatea la 3 luni postoperator, riscul de complicaţii postoperatorii sau durata de spitalizare, întrunind un model aditiv (însumarea scorului diverşilor factori de risc) şi un model logistic (introducerea aceloraşi factori de risc într-un program care va determina scorul prin aplicarea unei ecuaţii de regresie logistică). EuroSCORE II reprezintă o actualizare a modelului logistic, evaluând un număr mai mare de intervenţii complexe[3].

PATOLOGIA CORDULUI OPERAT

Patologia cordului operat este complexă, având repercusiuni la nivelul mai multor organe, cu impact deosebit de important asupra duratei spitalizării şi calităţii vieţii pacienţilor. Complicaţiile postoperatorii *cardiovasculare, pulmonare* şi *renale* reprezintă cauzele majore ale morbidităţii la pacienţii care au fost supuşi unei intervenţii chirurgicale cardiace.

Complicaţiile postoperatorii pot fi clasificate în funcţie de diferite criterii, însă cea care ia în considerare momentul debutului evenimentului este cea mai adecvată.

Complicaţiile postoperatorii *imediate* definesc acele evenimente care apar imediat şi până la treizeci de zile după procedură.

Factori de risc (EuroSCORE Ii)

Factori specifici pacientului	Factori specifici cardiaci	Factori specifici intervenţiei
Vârsta ≥ 60 ani	Insuficienţă cardiacă NYHA Ii-IV	Urgenţă imediată
Sex feminin	Disfuncţie ventriculară stângă	Alte intervenpi exceptând by-pas aorto-coronarian izolat
Boală pulmonară cronică	Angină instabilă CCS 4	Două proceduri cardiace majore
Afecţiuni neurologice	Infarct miocardic recent	♦3 proceduri cardiace majore
Afecţiune renală (ClCr-50-85; ClCrSSO; dialitii)	Endocardită activă	Intervenpi pe aorta toracică
Diabet zaharat insulino-dependent	Hipertensiune pulmonară	
Arteriopatie extracardiacă		
Intervenţie chirurgicală cardiacă 'n antecedente		
Stare critică preoperator		

Mortalitate EuroSCORE Ii vs EuroSCORE I: 3.95% vs 7.57%

CCS=Canadian Cardiovascular Soc'e ty; C/Cr-clearence creatinin.J. *formula Cockrofi-Gault: EuroSCORE=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation: NYHA=New York Heart Assoeiation*

Figura 1. - EuroSCORE II. Factori de risc perioperatorii. *Adaptat după Nashef, EuroSCORE II, 2012.*

Cu toate că varianta adusă la zi a EuroSCORE a introdus mai mulţi pacienţi de sex feminin (31 % vs 28%), un număr mai mare de pacienţi care prezentau insuficienţa cardiacă NYHA IV, arteriopatie, afectare renală şi pulmonară, riscul de deces perioperator a fost mai scăzut, reflectând progresele chirurgiei cardiace (Figura])3.

Complicaţiile postoperatorii *la distanţă* cuprind acele complicaţii care apar după intervalul de treizeci de zile de la momentul operator.

DISFUNCŢIA MIOCARDICĂ ŞI CIRCULATORIE

Insuficienţa cardiacă (IC) acută este una dintre cele mai severe şi comune complicaţii

care pot să survimă în perioada imediat post-operatorie. Insuficienţa cardiacă acută post-operatorie survine în proporţie de 20%, având drept cauze: funcţie ventriculară stângă scăzută, revascularizaţie incompletă sau tromboza de grafturi, persistenţa unei disfuncţii valvulare în caz de plastii, protecţie inadecvată a cordului în cazul unui clampaj aortic prelungit, edem miocardic şi pulmonar, tulburări de reperfuzie cu aritmii4.

diată, putând să se concretizeze în ischemie miocardică prin cerinţe crescute de oxigen şi scăderea fracţiei de ejecţie.

Instabilitatea hemodinamică şi mecanică a pompei cardiace are la bază un cerc vicios, care debutează intraoperator, evoluând până la disfuncţie postoperatorie, complicându-se, în final, cu insuficienţa cardiacă. In scopul menţinerii unei umpleri intravasculare adecvate şi prevenirii unui răspuns inflamator exagerat,

Substanţe vasoactive utilizate şi efectele lor hemodinamice

Agentul farmacologic	FC	PCP	CI	RVS	TAM	CvO_2
Agenţi inotropi						
Dobutamină	↑↑	↓	↑	↓	↑↓	↑
Milrinonă	↑	↓	↑	↓↓	↓	↑
Agenţi vasoactivi micşti						
Epinefrina	↑	↑↓	↑	↑	↑	↑
Norepinefrină	↑↑	↑	↑	↑	↑↑	↑
Oopaminil	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑
Agenţi vasopresori						
Fenilefrina	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Vasopresina	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Agenţi vasodilatatori						
Nitroglicerină	↑	↓↑	↑	↓	↓	↑↓
Nrtroprusiat sodic	↑	↓↑	↑	↓	↓	↓
Nicald1pinil	↑	↑	↑	↓	↓	↑
Neseritide	↑	↓↑	↑	↓	↓	↑

CI=index cardiac; Cv02=conţinutul de Ch în stmgele 11enos; FC=lrecvenţa cardiacfJ; PCP=presiunea capilara pulmonara; RVS=rez1sten/a vasculara sistemicfJ: TAM=tensiunea artenatfJ medie

Figura 2. - Substanţe vasoactivc utilizate în unitatea de terapie intensivă şi efectele lor hemodinamice. *Adaptat după Cohn LH., Cardiac Surgery in the Adult (2012)*[9].

O altă consecinţă negativă a by-pas-ului cardiopulmonar este răspunsul inflamator sistemic. În perioada imediat postoperatorie, inflamaţia sistemică poate să declanşeze şocul vasodilatator, prezent în proporţie de 9%- 44%. Acest şoc este de tip distributiv, caracterizându-se printr-o scădere marcată a rezistenţei periferice vasculare şi implicit, a tensiunii arteriale medii, cu repercursiuni serioase la nivelul perfuziei tisulare, determinând, într-un stadiu final, insuficienţă multiplă organică5.

O postsarcină crescută este cauzată de hipertensiunea arterială (HTA), o reacţie relativ frecventă în perioada postoperatorie imediată. administrarea medicaţiei inotrope şi vasoactive în perioada postoperatorie trebuie să realizeze un echilibru în vederea susţinerii unei funcţii cardiace adecvate. Asocierea dobutaminei şi norepinefrinei este frecvent iniţiată în vederea efectelor inotrope şi vasopresoare adecvate (Figura 2). Levosimendanul este benefic în cazul pacienţilor cu disfuncţie ventriculară stângă preexistentă.

Propunerea utilizării acidului tranexamic în prevenirea şi reducerea reacţiei inflamatorii sistemice este larg dezbătută, datele obţinute până în prezent fiind controversate[5]. Într-un studiu recent, asocierea fluidelor intravenoase,

a inotropelor şi transfuziilor în scopul menţinerii unui debit cardiac peste 31/min/m^2 de-a lungul întregii perioade postoperatorii a rezultat într-o reducere a complicaţiilor majore imediate, în comparaţie cu îngrijirea postoperatorie uzuală.

Plasarea balonului de contrapulsaţie aortică reprezintă o măsură de urgenţă în scopul îmbunătăţirii hemodinamicii şi perfuziei coronariene, însă datele acumulate până în prezent nu specifică o evidenţă a efectului acestei manevre asupra mortalităţii5.

INSUFICIENŢA VENTRICULARĂ DREAPTĂ

Insuficienţa ventriculară dreaptă (IVO) reprezintă o complicaţie destul de rară în cazul operaţiilor pe cord la pacienţi fără afecţiuni congenitale, dar, când apare, este dificil de tratat, cu morbiditate şi mortalitate crescute.

Cauzele IVO sunt reprezentate de: disfuncţia ventriculară dreaptă preexistentă, exprimată ecocardiografic prin TAPSE <2, durata lungă a opririi cardiace >150 min, aritmiile supraventriculare, protecţia inadecvată a cordului pe durata clampajului aortic, microembolismul pulmonar intraoperator, transplantul cardiac prin protecţia inadecvată a cordului prelevat, acidoza metabolică pe pompă, hipercapnia, hipotermia pacientului, disfuncţia ventriculară dreaptă după device-uri pentru ventriculul stâng, reacţia anafilactică la administrarea de protamină.

În aceste condiţii, insuficienţa ventriculară dreaptă se manifestă prin creşterea acută a rezistenţei vasculare pulmonare (RVP).

Patogeneza creşterii RVP implică dilatarea cavităţilor drepte, tulburări de cinetică ale septului interventricular, regurgitare tricuspidiană, creşterea presiunii venoase centrale, cu presiuni de umplere cardiace stângi inadecvate[6].

Tratamentul acestei disfuncţii debutează prin identificarea preoperatorie a pacienţilor cu risc, depistarea cauzelor potenţial reversibile atunci când se declanşează şi anume ameliorarea statusului volemic şi a funcţiei ventriculare stângi. Cu toate că alterarea funcţiei ventriculului drept impune un necesar volemic mai mare, în vederea menţinerii adecvate a umplerii ventriculare stângi, dilatarea marcată prin supraîncărcare volumică va înrăutăţi funcţia.

Administrarea vasodilatatoarelor intravenoase, precum nitroglicerină, nitroprusiat de sodiu, tolazolină (PGI2), adenozină, nicardipină, prostaciclină, este limitată de efectul hipotensiv al acestora. Medicaţia inotropă, precum milrinona, care are şi efecte vasodilatatoare, s-a dovedit a fi benefică în ameliorarea rezistenţei vasculare pulmonare.

Insuficienţa ventriculară dreaptă necesită, în unele cazuri, asistare mecanică, ECMO[7].

INFARCTUL MIOCARDIC PERIOPERATOR

Infarctul miocardic apare în proporţie de 2-10% din pacienţii8 care au fost supuşi unei intervenţii de by-pas aorto-coronarian, în general în primele 4 zile de la intervenţie.

Fiziopatologia are la bază procesele de ischemie miocardică globală prelungită - reperfuzie din timpul intervenţiei, cu prelungirea statusului hipoxic sau poate fi secundar ocluziei grafturilor arteriale sau venoase, cu detritusuri aterosclerotice sau emboli gazoşi, tromboza graftului care nu are pat adecvat sau din cauza deficienţei de tehnică chirurgicală.

Suspiciunea apare în prezenţa insuficienţei de pompă, modificărilor segmentului ST, apariţiei de novo a blocului de ramură sau a blocului atrio-ventricular complet, aritmiilor ventriculare sau în prezenţa valorilor ridicate ale enzimelor de necroză miocardică. Teritoriile în care apar modificările electrocardiografice trebuie să corespundă cu teritoriile miocardice revascularizate.

Embolia gazoasă afectează, în general, artera coronară dreaptă, modificările electrocardiografice în teritoriul inferior evidenţiindu-se precoce, fiind în general benigne, cu rezoluţie la câteva ore postoperator[8].

Modificările de ischemie trebuie diferentiate de cele benigne, frecvente în perioada postoperatorie, caracterizate prin modificări nespecifice ale segmentului ST. Prezenţa revărsatului pericardic poate să producă confuzie diagnostică, acesta traducându-se electrocardiografic prin supradenivelarea difuză concavă a segmentului ST, iar clinic prin prezenţa frecăturii pericardice, care debutează la peste 12 ore postoperator.

Evaluarea ecocardiografică are un aport semnificativ în stabilirea statusului hemodinamic al ischemiei sau infarctului, prin evidenţierea unor noi zone de akinezie miocardică sau prin aprecierea regurgitării mitrale.

Măsurarea nivelului de troponină (troponina T cardiacă >O, 1 ng/ml) aduce un grad mare de specificitate în diagnosticul infarctului miocardic acut postoperator şi permite instituirea precoce de măsuri terapeutice.

În pofida progreselor tehnicilor chirurgicale, infarctul miocardic rămâne o cauză majoră a mortalităţii precoce şi tardive în perioada postoperatorie a chirurgiei cardiace.

Printre metodele de prevenire se enumeră strategii precum o pregătire metabolică adecvată, optimizarea consumului de oxigen, modularea răspunsului inflamator şi a metodelor anestezice, dar şi cele de tehnică şi strategie chirurgicală.

Managementul ischemiei instalate cuprinde strategii terapeutice standard, precum anticoagulare adecvată, administrarea beta-blocantelor şi derivaţilor nitraţi (nitroglicerina), în funcţie de caz. Plasarea balonului de contrapulsaţie aortică reprezintă o măsură invazivă cu rol de a minimiza necesarul de medicamente inotrope, de a scădea cerinţele de oxigen la nivel miocardic si/sau de a diminua întinderea ariei de necroză' miocardică5, 8.

HEMORAGIA ŞI TROMBOZA POSTOPERATORIE

Una dintre provocările chirurgiei cardiace este reprezentată de obţinerea unei anticoagulări optime în timpul by-pas-ului cardiopulmonar şi circulaţiei extracorporeale, fără a creşte riscul unei hemoragii severe postoperator.

Hemoragiile masive şi complicaţiile acestora, inclusiv transfuziile de sânge, determină o morbiditate şi mortalitate semnificativă la pacienţii supuşi intervenţiilor pe cord deschis.

Evaluarea preoperatorie. Anamneza şi examenul obiectiv preoperatorii (coagulopatii, tromboză, hemoragii recente, administrarea de tratamente anticoagulante, antiagregante, alergii etc.) comportă o importanţă deosebită în identificarea factorilor de risc care pot să expună la accidente hemoragice postoperatorii.

Medicaţia preoperatorie poate, de asemenea, să crească riscul hemoragic.

Aspirina, prin inhibarea ciclooxigenazei, scade sinteza tromboxanului A2, inhibând agregarea plachetară. Administrarea preoperatorie a aspirinei creşte moderat riscul de sângerare postoperatorie, dovedindu-se că reintroducerea precoce a acesteia (în primele 6 ore postprocedural) a îmbunătăţit supravieţuirea generală.

Inhibitorii de glicoproteină Ilb/IIIa (eptifibatide, tirofiban) prezintă un timp de acţiune scurt, intervenţia putând fi realizată fără riJcuri, în ciuda expunerii recente la acestea. In schimb, administrarea preoperatorie a abciximabului impune o amânare a intervenţiei cu 24-48 h în scopul evitării hemoragiilor severe.

Clopidogrelul, derivat tienopiridinic, blochează receptorii plachetari ADP PzY 12, inhibând ireversibil agregarea plachetară; necesită întrerupere cu 5 zile premergător intervenţiei chirurgicale.

Acenocumarolul, antivitaminic K, necesită întrerupere cu 4 până la 7 zile înaintea intervenţiei chirurgicale.

Managementul intraoperator. Au fost elaborate multiple strategii în vederea diminuării riscului hemoragic postoperator. Utilizarea antitromboliticelor, precum acidul s-aminocaproic sau acidul tranexamic acţionează prin inhibarea activării plasminogenului şi limitarea fibrinolizei.

Aprotinina, inhibitor al proteazei serinice, activează factorul XII (Hageman), cu proprietăţi antifibrinolitice, fiind recomandat la pacienţii care prezintă risc hemoragic crescut.

De asemenea, heparinizarea circuitului pompei cord-pulmon a redus necesarul de anticoagulare în timpul by-pas-ului cardiopulmonar.

Hemoragia postoperatorie. Coagulopatia postoperatorie poate fi cauzată de efectele reziduale ale heparinei administrate în timpul by-pas-ului cardiopulmonar, de trombocitopenie (calitativă sau cantitativă), depleţia de factori de coagulare, hemodiluţie sau hipotermie. Hipotermia (:::;35° C) prezentă la admisia în secţia de terapie intensivă este asociată cu extubare tardivă, frison, creşterea consumului de 02 tisular periferic, aritmii atriale şi ventriculare, instabilitate hemodinamică, coagulopatie9.

Drenaj ul toracic mai mare de 50-100 ml/h sau alte semne clinice de hemoragie necesită atenţie sporită.

Managementul hemoragiei postoperatorii implică stabilirea etiologiei sângerării, cauza putând fi chirurgicală, coagulopatia sau amândouă. Sângerarea de cauză chirurgicală obligă la redeschiderea pacientului şi explorare, în timp ce hemoragia determinată de coagulopatie este recunoscută prin formarea deficitară a cheagurilor de sânge la nivelul tuburilor de dren şi va fi corectată prin măsuri generale, precum încălzirea pacientului, controlarea tensiunii arteriale, administrarea ventilaţiei cu presiune pozitivă la sfârşitul expirului (PEEP), a acidului l:-aminocaproic, gluconatului calcic şi derivatelor de sânge.

Concentratele eritrocitare sunt administrate numai în cazul hemoragiilor severe, putând fi implicate în apariţia complicaţiilor pulmonare, precum injuria pulmonară acută post-transfuzională.

Protamina poate să crească riscul hemoragic, fiind indicată în cazuri rare.

Desmopresina, vasopresina sintetică, acţionează prin creşterea concentraţiei factorului von Willebrand, mediind adeziunea plachetară şi este indicat în cazul pacienţilor cu boala von Willebrand.

Factorul recombinat Vila a fost utilizat cu succes la pacienţii cu hemofilie, care prezentau hemoragii severe după intervenţii cardiace.

Reexplorarea mediastinală. Redeschiderea pacientului şi reexplorarea se impune atunci când sângerarea depăşeşte 400 ml/h în prima oră, mai mult de 300 ml/h în primele 2 sau 3 ore sau >200 ml/h în primele 4 ore sau atunci când sunt prezente semne clinice de tamponadă şi/sau instabilitate hemodinamică (Figura 3).

Tamponada cardiacă este sugerată în prezenţa tahicardiei, hipotensiunii, presiunilor de umplere crescute, pulsului paradoxal şi/sau egalizării presiunilor atriale drepte şi stângi. Radiografia toraco-pleuro-mediastino-pulmonară evidenţiază lărgirea mediastinului, de elecţie fiind efectuarea ecocardiografiei transtoracice care stabileşte diagnosticul9, IO_

ARITMIILE POSTOPERATORII

Trauma chirurgicală, inflamaţia, reperfuzia, cât şi utilizarea medicamentelor inotrope pot fi cauze ale tulburărilor de conducere şi de ritm.

Cea mai comună aritmie care apare în perioada postoperatorie, cu o incidenţă de 10% până la 50%, este fibrilaţia atrială. Cel mai amintit mecanism fiziopatologic este reprezentat de trauma focarului electric, de la originea venelor pulmonare, în timpul actului chirurgical 11.

Fibrilaţia atrială (FA) postoperatorie se asociază cu risc crescut de AVC precoce, morbiditate crescută şi mortalitate crescută la 30 de zile.

Prevenţia FA postoperatorie. Beta-blocantele sunt antiaritmice de clasa a II-a, iar ghidurile recomandă administrarea lor cu 24 de ore înaintea procedurii la pacienţii supuşi unei intervenţii de by-pas aortocoronarian şi la cei cu FE >30% (Figura 4).

În câteva metaanalize, amiodarona a redus incidenţa FA postprocedurale comparativ cu

Hemoragie mediastinală postoperatorie		
Sângerare	**Diagnostic**	**Strategie terapeutică**
<50 ml/h		
Stabilitate hemodinamică. coagulopatie	Post by.pas cardio-pulmonar	Monitorizare
100 ml/h		
Hipotermie	Hipotermie	Reîncălzirea pacientului
Hipotensiune (TAM<50 mmHg)		Resuscitare volemică (TAM ţintă=6♦5 mm Hg)
Sângerare difuză	Coagulopatie.bOrdertine·	
Coagulopatie		PEEP (5-10 cm H2O)
1. PT. APTT crescute	Efect de rebound al heparinei	Probe de coagulare
2. INR>1.4	Factori de coagulare deficitari	Heparinemie; Protamină sulfat
3. Fibrinogen scăzut	Factori de coagulare deficitari	Plasmă proaspăt congelată
4. Trombocite < 10♦µl	Trombocitopenie	Plasmă proaspăt congelată
5. Trombocite > 1[illegible]	Disfuncţie plachetar.li	Masă trombocitară Desmopresină
6. Sângerare > 10 min	Fibrinoliză	
7. Sângerare> 30 min (D-dimeri crescuţi)	Fibrinoliză	Acid tranexamîe. Acid aminocaproic, Aprotinină
>200-300 ml/h		
>200 ml/h timp de 4 h >300 ml/h timp de 2-3 h >400 ml/h timp de 1 h	Sângerare de cauză chirurgicală	Reexplorare chirurgicală

APTT=timp de tromboplastină parţială activat: /NR= intemational normalised ratio; PEEP=presiune pozitivă la sfârşitul expirului: PT=timp de protrombină; TAM=tensiunea a,terială medie

Figura 3. - Hemoragia mediastinală postoperatorie. *Adaptat după Cohn LH., Cardiac Surgery in the Adult (2012)* [9].

Recomandări pentru prevenirea FA postoperatorie		
Recomandiri	**Clasa•**	**Nivel[b]**
Se recomandă terapie cu beta-blocante orale peri-operatorii pentru prevenirea FA post-operatorie duoă operaţia pe cord.	I	B
Se recomandă restabilirea ritmului sinusal prin cardioversie electrică sau medicamentoasă la FA postooeratorie cu instabilitate hemodinamică.	I	C
Terapia cu anticoagulante pe termen lung se va lua în considerare la pacienţii cu FA după o operaţie pe cord cu risc de accident cerebral, având în vedere riscul individual de accident cerebral şi de hemoragie.	IIa	B
Se vor lua în considerare medicamentele antiaritmice pentru FA postoperatorie simotomatică duoă operaţia oe cord într-o încercare de a restabili ritmul sinusal.	IIa	C
Se va considera amiodarona peri-operatorie ca terapie profilactică pentru a preveni FA duoă o ooeraţie oe cord.	IIa	A
FA postoperatorie asimptomatică va fi gestionată iniţial cu control al frecvenţei şi tratament cu anticoagulante.	IIa	B
Vernakalant intravenos se poate lua în considerare pentru cardioversie a FA postoperatorii la pacienţii fără insuficienţă cardiacă severă, hipotensiune sau afecţiune cardiacă structurală severă (în stenoză aortică).	IIb	B

FA = fibrilaţie atrială.
a Clasa de recomandare;
b Nivel de dovezi.

Figura 4. - Ghidul European Society of Cardiology (ESC) 2016 pentru managementul fibrilaţiei atriale post-operatorii [12]

beta-blocantele, reducând totodată şi durata spitalizării [12].

În literatură este amintit efectul benefic al administrării corticoterapiei profilactice, în perioada preoperatorie, în scopul reducerii incidenţei fibrilaţiei atriale postoperatorii. În plus, acest tratament a redus şi rata hemoragiei şi durata spitalizării, fără să crească riscul de apariţie al infecţiilor.

În pofida raportărilor iniţiale din metaanalize, tratamentul preoperator cu statine nu a prevenit FA postoperatorie într-un studiu controlat prospectiv [12].

Tratamentul anticoagulant al FA postoperatorii. Pe termen lung, pacienţii care au prezentat un episod de FA postoperatorie au o creştere de 2 ori mai mare a mortalităţii cardiovasculare şi o creştere semnificativă a riscului de FA ulterioară şi de AVC ischemic comparativ cu pacienţii care rămân în ritm sinusal după intervenţia chirurgicală. Tratamentul cu anticoagulante orale (ACO) la externare a fost asociat cu reducerea mortalităţii pe termen lung la pacienţii cu FA postprocedurală, fără dovezi din studii controlate. Sunt necesare date riguroase pentru a determina dacă anticoagularea pe termen lung poate preveni AVC la pacienţii cu FA postoperatorie şi risc crescut de accident vaseular cerebral şi pentru a evalua dacă episoadele scurte de FA postoperatorie (de ex. sub 48 h) comportă un risc similar cu cel al episoadelor mai lungi. Indicaţia şi momentul iniţierii ACO la pacienţii cu FA postoperatorie trebuie să ţină cont de riscul de sângerare postoperatorie (Figura 5) [12].

Controlul ritmului. La pacienţii instabili hemodinamic, se recomandă cardioversia electrică sau farmacologică. Amiodarona sau vernakalant sunt eficiente în restabilirea ritmului sinusal la pacienţii simptomatici. La pacienţii asimptomatici şi la cei cu simptome acceptabile, controlul frecvenţei sau cardioversia amânată precedată de anticoagulare reprezintă o abordare adecvată [12].

Tahiaritmiile ventriculare pot, de asemenea, să apară postprocedural, dar într-un procent redus, <2%, agravând disfuncţia ventriculară şi scăzând fracţia de ejecţie. Acestea sunt rezultatul injuriei ischemice intraoperatorii, diselectrolitemiilor (hipo/hiperkaliemie, hipomagneziemie), stimulării simpatice exagerate. Tahicardia ventriculară susţinută >30s, însoţită de instabilitate hemodinamică necesită terapie imediată, precum cardioversie electrică, amiodaronă, beta-blocanţi, obligând la excluderea ischemiei sau la tratarea tulburărilor electrolitice [11].

Bradiaritmiile sunt comune după intervenţiile chirurgicale cardiace, producându-se în mod specifie după chirurgia valvulară. Cauzele frecvent amintite sunt trauma mecanică şi edemul de la nivelul ţesutului excito-conductor. Apariţia blocului atrioventricular este un eveniment comun în infarctul miocardic inferior sau poate să fie determinat de anumite medicamente (digoxin, amiodarona, blocanţi calcici, beta-blocante).

Aceste tulburări de ritm pot fi tratate prin plasarea şi acţionarea electrozilor epicardici de pacing tranzitorii sau permanenţi. Pacingul atrial este preferat pacingului atrio-ventricular, iar cel din urmă este preferat pacingului ventricular. Pacingul ventricular poate să determine asincronism, cu pierderea umplerii eficiente ventriculare generată de contracţia atrială [11].

COMPLICATIILE POSTOPERATORII PULMONARE

Fiziopatologie. După introducerea by-pasului cardiopulmonar cu peste 50 de ani în urmă, complicaţiile pulmonare au fost atribuite supraîncărcării volemice vasculare pulmonare. Severitatea „complicaţiilor respiratorii de pompă" variază de la forme uşoare la forme grave, secundare răspunsului inflamator sistemic generat de circuitul de circulaţie extracorporeală. Sunt activaţi, astfel, factorii amplificatori ai inflamaţiei, precum fracţiunile complementului (C3a, C5b-C9) care produc leziuni directe endoteliului pulmonar, neutrofile care eliberează

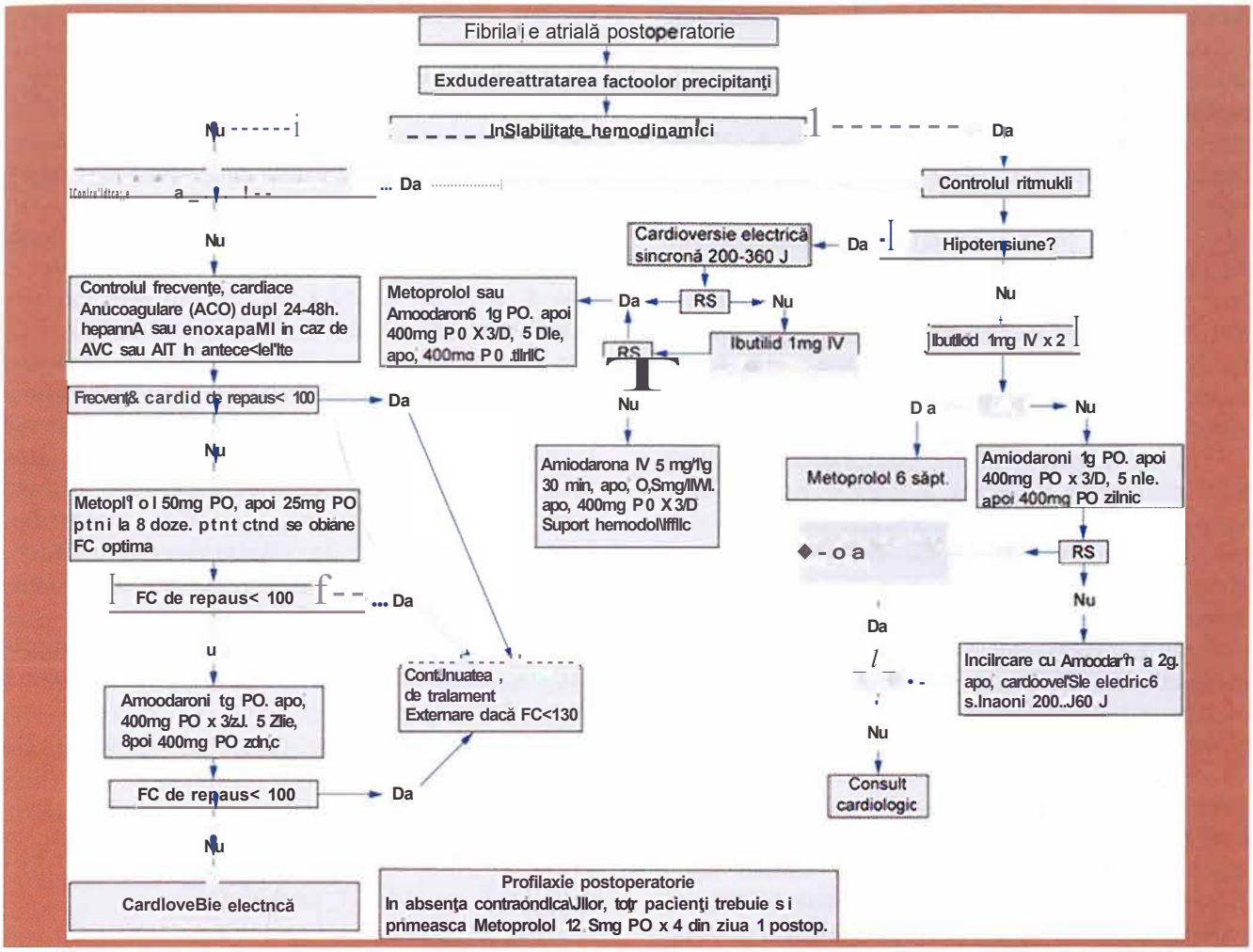


Figura 5. - Managementul fibrilaţiei atriale postoperatorii. *Ad$_{ap}$tat după Epstein AE, Alexander JC, Gutterman DD, Maisel W, Wharton JM; American College of Chest Physicians (2005) şi Cohn LH., Cardiac Surgery in the Adult (2012)9, 13*

factori liberi ai oxigenului şi proteaze, care amplifică injuria. Degranularea plachetară şi citokinele eliberate de macrofage au fost, de asemenea, implicate în injuria pulmonară produsă de circuitul cord-pulmon. Deşi mecanismele afectării pulmonare sunt bine cunoscute, nu există un tratament unanim acceptat cu beneficii clare în tratarea complicaţiilor pulmonare postprocedurale9, 14.

Examinarea postprocedurală. La admisia în secţia de terapie intensivă, auscultaţia pulmonară este obligatorie pentru a obiectiva prezenţa murmurului vezicular egal, bilateral şi pentru a exclude complicaţii precum pneumotorax, hemotorax, tamponadă cardiacă etc. Setările aparatului de ventilaţie trebuie să corespundă standardelor; în general, aparatul este programat în modul SIMV (ventilaţie sincronizată, intermitentă), FiO2 = 100%, frecvenţa respiratorie = 12-18 respiraţii/min, PEEP = 5 cm H2O, VTidal (Vcurent) = 6-10 ml/kg. Prelevarea gazelor arteriale trebuie să confirme oxigenarea adecvată, absenţa hipercapniei sau aci-

dozei metabolice, necesitând o corelaţie optimă cu puls-oximetria şi ventilaţia/minut9_

Complicaţiile pulmonare. Printre complicaţiile pulmonare care pot să apară secundar intervenţiilor pe cord deschis se numără insuficienţa respiratorie acută, sindromul de detresă respiratorie acută, hipoxemia, atelectazia, revărsatul pleural, pneumotoraxul şi bronhospasmul. Aceste evenimente apar în proporţie de 5%-25% postprocedural, cu o rată a mortalităţii între 8% şi 24%[14]. Patogeneza este plurifactorială, fiind direct proporţională cu durata intervenţiei, tipul ventilaţiei mecanice şi cu riscul individual al pacientului.

În chirurgia cardiacă, complicaţiile pulmonare reprezintă o cauză majoră a morbidităţii, cu prelungirea duratei spitalizării în unitatea de terapie intensivă. O explicaţie plauzibilă este durata mare a intervenţiilor, dar şi afectarea mecanică a peretelui toracic cu alterarea expansiunii plămânilor. Rata de transfuzii este mai crescută în cazul acestor pacienţi şi, implicit, injuria pulmonară acută post-transfuzională cunoaşte o incidenţă mai mare.

Revărsatul pleural apare în proporţie de 40-80% din cazurile post-by-pas aorto-coronarian, iar 10% dintre aceştia necesită puncţie sau drenaj pleural, având drept cauze: insuficienţa cardiacă, supraîncărcarea volemică postpompă, injuriile traumatice pericardice şi pleurale din timpul procedurii (sindromul postpericardiotomie), hipoalbuminemia l4_

Clinic, se poate manifesta prin durere sau discomfort toracic, dispnee. Biologic, leucocitoza poate fi prezentă în procente variabile. Antiinflamatoarele nesteroidiene au un rol benefic în sindromul postpericardiotomie.

Pneumonia asociată ventilaţiei mecanice. O consecinţă nefastă apărută la pacienţii care necesită ventilaţie mecanică timp îndelungat este *pneumonia asociată ventilaţiei mecanice,* cu o incidenţă de până la 30% în cazul celor cu intervenţii cardiace. Cei mai comuni germeni patogeni implicaţi sunt Staphylococcus aureus şi Pseudomonas aeruginosa[14]. În plus, faţă de această formă clinică, toţi pacienţii supuşi unei intervenţii pe cord deschis sunt expuşi unui risc crescut de a dezvolta pneumonii nosocomiale, indiferent dacă mai necesită ventilaţie mecanică sau nu, acestea având drept rezultat creşterea costurilor de spitalizare, cu impact negativ asupra morbidităţii şi mortalităţii.

Trombembolismul pulmonar (TEP). Incidenţa TEP postprocedural este scăzută, raportată a fi între 0.5%-3.5%. Acest fapt îşi are explicaţia în utilizarea dozelor adecvate de heparină intraoperator, existenţa unei trombocitopenii post-circulaţie extracorporeală, administrarea antiagregantelor şi anticoagulantelor în perioada perioperatorie. Diagnosticul se stabileşte prin coroborarea datelor clinice (istoric pozitiv, dispnee recent instalată, tahicardie, hemoptizie etc.) şi investigaţiilor paraclinice, diagnosticul de certitudine fiind stabilit de angiografia CT pulmonară9, 14_

Managementul prevenirii acestor complicaţii debutează de la consultul preanestezie, fiind deosebit de important în timpul intervenţiei, prin aplicarea unui mod de ventilaţie mecanică protector (administrarea unui volum curent optim, control strict al presiunilor pulmonare), în timp ce aplicarea ventilaţiei cu presiune pozitivă la sfârşitul expirului (PEEP) este încă un subiect dezbătut.

În perioada postoperatorie imediată, cu precădere la pacienţii supuşi intervenţiilor cardiace, monitorizarea atentă a parametrilor respiratori, kinetoterapia şi mobilizarea precoce joacă un rol fundamental în abordarea multifactorială a prevenirii complicaţiilor respiratorii.

În cazul insuficienţei respiratorii, instituirea ventilaţiei noninvazive reprezintă o opţiune de tratament adecvată, precum este ventilaţia cu presiune pozitivă în căile aeriene (CPAP).

INFECŢIILE

Infecţii nosocomiale. Un procent de 10%-20% dintre pacienţii supuşi unei intervenţii

chirurgicale cardiace vor dezvolta infecţii nosocomiale (infecţii ale plăgii chirurgicale, infecţii pulmonare, ale tractului urinar, ale tractului gastrointestinal sau cele care apar în relaţie cu montarea căilor vasculare centrale). Ventilaţia mecanică prelungită este asociată cu pneumonia nosocomială. Fumătorii şi pacienţii cu bronhopneumonie obstructivă cronică prezintă risc mai mare de apariţie a pneumoniei nosocomiale (15.3% vs 3.6% la control). Infecţiile secundare montării cateterelor (urinare, vasculare) sunt frecvente în unitatea de terapie intensivă, germenii cei mai comuni fiind Staphylococcus aureus (12%), Staphylococcus coagulazo-negativ (11 %), Candida albicans (11 %), Pseudomonas aeruginosa (10%) şi Enterococcus sp.[9, 15].

Febra. Sindromul febril este comun în perioada postprocedurală, fiind însă un slab indicator al bacteriemiei (la un lot de 835 de pacienţi post-by-pas aortocoronarian, în doar 3,2% din cazuri febra a fost semn al bacteriemiei). Cauzele noninfecţioase ale sindromului febril în cazul intervenţiilor cardiace sunt reprezentate de infarctul miocardic, sindromul postpericardiotomie şi febra secundară administrării anumitor medicamente. Cauzele infecţioase includ infecţia plăgii, infecţiile tractului urinar, pneumonia, hematoamele infectate (pleurale, pericardice, retroperitoneale etc.)[15].

Sepsis. Pacienţii supuşi intervenţiilor pe cord sunt expuşi la un stres chirurgical deosebit de mare, nivelul citokinelor fiind crescut, cu un răspuns inflamator sistemic exagerat. În acelaşi timp, organismul poate dezvolta o fază tranzitorie, dar periculoasă de imunosupresie. Sepsisul apare cu o prevalenţă de 2,5% până la 20% în cazul intervenţiilor cardiace, cu o rată a mortalităţii deosebit de crescută, între 65-80%[9, 15].

Printre metodele de prevenire ale sepsisului se numără profilaxia antibiotică corectă, limitarea transfuziilor de sânge, menţinerea unui indice glicemie şi a temperaturii centrale în limite normale. Tratamentul sepsisului postoperator necesită supraveghere volemică, antibioterapie şi administrarea vasopresoarelor.

Diagnosticul precoce este esenţial, ghidurile recente propunând un scor rapid care indică disfuncţia organică multiplă indusă de sepsis şi implică evaluarea a trei parametri: tensiunea arterială sistolică, frecvenţa respiratorie şi scorul Glasgow.

Infecţia plăgii chirurgicale. Infecţia superficială sau profundă a plăgii chirurgicale reprezintă o complicaţie importantă postprocedural. Infecţia profundă a ţesuturilor, osteita sternului şi mediastinita sunt însoţite de o mortalitate de 10%, putând să apară în 1-2% din cazurile operate.

Germenii frecvent implicaţi sunt Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus meticilinorezistent, Corynebacterium şi bacili Gram-negativi. Predispoziţia la infecţie este generată de numeroşi factori de risc, precum: comorbidităţi (obezitatea, diabetul zaharat, bronhopneumopatia cronică obstructivă, afectarea renală etc.), by-pas-ul cardiopulmonar prelungit, prelevarea bilaterală a arterei mamare interne, reintervenţiile. Măsurile generale pot scădea riscul de infecţie; astfel, administrarea antibioterapiei profilactice premergător inciziei, hemostaza adecvată, evitarea folosirii de ceară pentru stern, utilizarea adezivului pentru ţesuturi, controlul optim al glicemiei în perioada perioperatorie diminuează riscul infecţios.

Tratamentul infecţiilor superficiale ale plăgii constă în antibioterapie intravenoasă, deschiderea plăgii şi toaletarea locală. În cazul infecţiilor profunde, tratamentul antibiotic intravenos va fi îndelungat (6 săptămâni), iniţial empiric cu spectru larg de acoperire, apoi ghidat de antibiogramă, debridarea extinsă a ţesuturilor şi stemorafie iterativă sau, după caz, reconstrucţia peretelui toracic anterior cu muşchi[15].

AFECTAREA RENALĂ

Injuria renală acută apare în proporţie de 2-40% din cazurile supuse operaţiilor cardiace. Funcţia renală este strict dependentă de un

index cardiac adecvat, expunerea la circulaţia extracorporeală reprezentând un prim factor agresiv [16].

Pacient.ii cu funcţie renală alterată anterior procedurii (creatinina serică >1.5 mg/dl) au o incidenţă crescută a AVC, a indicaţiei de dializă, a accidentelor hemoragice, o creştere a duratei de spitalizare, cu un risc mai mare de deces. Pacienţii în tratament cronic de dializă şi care urmează să fie supuşi unei intervenţii cardiace prezintă un risc de complicaţii perioperatorii de 73%, mortalitatea fiind situată la 11.4% [17].

În cazul pacienţilor diagnosticaţi cu HTA, anterior intervenţiei chirurgicale, se recomandă efectuarea unei angiografii renale pentru a evidenţia sau exclude stenoza renală. Preoperator, este recomandată evitarea expunerii pacienţilor la substanţe de contrast care pot să înrăutăţească funcţia renală, hidratarea adecvată, cât şi administrarea preparatelor cu efect renoprotector (N-acetilcisteină)9.

Efectele nefaste ale by-pas-ului cardiopulmonar se concretizează în lezarea elementelor roşii sanguine, cu eliberarea hemoglobinei şi provocarea injuriei renale.

Hipotermia, hemodiluţia, ischemia-reperfuzia, eliberarea hormonilor de stres (aldosteron, renină, vasopresina, peptidul natriuretic atrial) şi a citokinelor inflamatorii (kalicreină, bradikinină) sunt factori care afectează funcţia renală. Toate acestea determină diminuarea fluxului sanguin renal, a ratei de filtrare glomerulară şi creşterea rezistenţei vasculare renale. Hipotensiunea şi agenţii presori accentuează disfuncţia renală.

Postoperator, se încearcă obţinerea unei diureze 2'0,5 ml/kg/h prin reumplere volemică, menţinerea tensiunii arteriale şi a unui index cardiac optim în vederea obţinerii unei perfuzii renale adecvate.

COMPLICAŢII NEUROLOGICE

Complicaţii ale sistemului nervos central. Incidenţa producerii accidentului vascular cerebral (AVC) postprocedural intervenţiilor cardiace variază între 1% şi 4%. Studiile [18] exprimă o rată a AVC după by-pas-ul aorto-coronarian de 1,4%, cu o mortalitate de 24,8%, evidenţiind faptul că vârsta, AVC în antecedente, aorta calcificată, boala carotidiană, durata by-pas-ului cardiopulmonar, disfuncţia renală, diabetul zaharat, arteriopatia, fumatul sunt factori predictivi independenţi ai riscului de afectare neurologică. Printre factorii etiologici implicaţi în apariţia AVC se numără embolii gazoşi sau detritusurile, durata prelungită a ischemiei în timpul by-pas-ului cardiopulmonar, hipotermia.

Van Dijk şi colaboratorii [19], într-o meta-analiză a douăsprezece cohorte, au observat faptul că 22,5% dintre subiecţi prezintă deficite neuropsihiatrice la două luni postoperator, discutând implicarea by-pass-ului cardiopulmonar în etiopatogeneza acestor fenomene. Delirul, convulsiile se pot produce la aproximativ 50%-70% dintre cazurile cu intervenţii cardiace, fiind mai degrabă cauze ale bolii cerebrovasculare de fond decât a procedurilor cardiace. Administrarea sedativelor, opioidelor şi anestezicelor, poate fi cauza declanşatoare a acestor fenomene. Disfuncţia renală, hepatică sau tiroidiană au fost, de asemenea, menţionate drept cauze ale delirului.

Strategia terapeutică implică corectarea dezechilibrelor metabolice, corectarea ritmului nictemeral, evitarea medicamentelor care produc delir.

Injuria plexului brahial. Injuria nervilor periferici. Lezarea plexului brahial se poate produce după sternotomia mediană, prin depărtarea tăbliilor sternale. Prelevarea arterei mamare interne poate cauza, de asemenea, injuria plexului brahial.

Malpoziţionarea membrelor superioare în timpul intervenţiei chirurgicale poate duce la neuropraxie, prin afectarea nervului ulnar.

Neuropatia de nerv safen (afectarea senzorială a părţii mediale a gambei, până la

nivelul halucelui) apare secundar prelevării venei safene interne, prin afectarea ramurilor pretibiale şi infrapatelare ale acestuia[20].

BIBLIOGRAFIE

1. Cardiovascular diseases statIstIc. Eurostat, online publication. Ec.europa.eu. Nov 8, 2018.
2. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE 11, Original EuroSCORE and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. Ann Thorac Surg. (2016) Aug; I02(2):573-9.
3. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. Euroscore II. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Apr;41 (4):734-44.
4. Mehta Y, Khanna S. Perioperative Cardiac Failure. Indian Journal of Anaesthesia 2007; 51(4): 303-309.
5. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. Curr Opin Crit Care. 2016 Aug;22(4): 386-92.
6. Nieto Estrada VH., Molano Franco DL., Valencia Moreno AA., Rojas Gambasica JA., Cortes Nunez CC. Postoperative Right Ventricular Failure in Cardiac Surgery CardoI Res.2016;7(6): 185-195.
7. Firstenberg MS., Byres T., Hejal R. ECMO for Adult Heart Oisease: The lmportance of a Team Approach Aug 13, 2015. Expert Analysis. American College of Cardiology.
8. Landesberg G., Scott Beattie W., Mosseri M., Jaffe AS., Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. American Heart Association. Circulation. 2009;119:2936-2944.
9. Khalpey ZI., Schmitto JO., Rawn JO. Postoperative care of cardiac surgery patients. Cardiac surgery in the Adult 5th Edition, Coim LH., Adams OH 2018 by McGraw-Hill Education, 381-400.
10. Boer C., Meesters Ml, Milojevic M, Benedetto U., Bolliger D., Heymann C, Jeppsson A., Koster A., Osnabrugge RL., Ranucci M., Ravn HB., B.A. Vonk A., Wahb A., Pagano D. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. The Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 32 (2018) 88-120.
11. Peretto G., Ourante A., Limite LR., Cianflone D. Postoperative Arrhythmias after Cardiac Surgery: lncidence, Risk Factors, and Therapeutic Management. Hindawi Publishing Corporation, Cardiology Research and Practice, Voi 2014, Article ID 615987.
12. Kirchhof P., Benussi S, Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella Pericasl M., Oiener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J., Hindricks G., Manolis AS., Oldgren J, Popescu B.A., Schotten U., Bart van Putte, Vardas P. Ghid ESC 2016 pentru Managementul Fibrilaţiei Atriale*. Grupul de Sinteză pentru Managementul Fibrilaţiei Atriale al Societăţii Europene de Cardiologie (ESC). Întocmit în cooperare cu Asociaţia Europeană pentru Chirurgie Cardio-toracică (EACTS), şi cu contribuţia specială a Asociaţiei Europene de Ritm Cardiac (EHRA) a ESC, Vizat de Organizaţia Europeană pentru Infarct (ESO).
13. Epstein AE, Alexander JC, Gutterman DO, Maisel W, Wharton JM. Anticoagulation: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest. 2005 Aug; 128(2 Suppl):24S-27S.
14. Noel Ch. Postoperative pulmonary complications of cardiac surgery. Chest Physician 2018. The Newspaper of the American College of Chest Physicians.
15. Badhwar V., Jacobs JP. Infections Following Cardiac Surgery An Opportunity for Clarity. Journal of the American College of Cardiology. Voi. 65, No. 1, 2015.
16. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute Kidney lnjury Associated with Cardiac Surgery. Clin J Am Soc Nephrol I: 19-32, 2006.
17. Franga DL, Kratz JM, Crumbley AJ, et al: Early and long-term results of coronary artery by-pass grafting in dialysis patients. Ann Thorac Surg 2000; 70 (3): 813-8 I9.
18. Gottesman R.F, McKhann G.M., Hogue C.W. Neurologica! Complications of Cardiac Surgery., Semin Neuro!. 2008 November; 28(5): 703-715.

19. Van Dijk, Keizer AM, Diephuis JC, et al: Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120 (4)632-639.

20. Sharma AD, Parmley CI, Sreeram G, et al. Peripheral nerve injuries during cardiac surgery: risk factors, diagnosis, prognosis and prevention. Anesth Analg 2000; 91 (6): I358-1369.

CAPITOLUL

49

Evaluarea pacientului cardiac înainte de chirurgia non-cardiacă

Evaluarea preoperatorie 991
Clasificarea pacienţilor cu risc 993
Teste pre-operatorii 994
Optimizarea medicaţiei 996
Rolul pacientului în evaluarea pre-operatorie 997
Bibliografie 997

Evoluţia medicinii a condus, odată cu creşterea numărului intervenţiilor chirurgicale, la perfecţionarea tehnicilor operatorii, care, alături de implementarea unor noi strategii anestezice, a contribuit la scăderea ratei de complicaţii postoperatorii şi la creşterea siguranţei pacientului în perioada peri-operatorie.

Anual, se practică aproximativ 80 de milioane de intervenţii chirurgicale în Europa, cu o mortalitate medie pe termen scurt de 1-4% şi cu o rată a complicaţiilor de până la 20%. Dintre complicaţiile postoperatorii, cele cardiace sunt în mod particular asociate cu morbiditate şi mortalitate crescute. Evenimentele adverse majore cardiace (EAMC) cuprind [1]:

- Oprirea cardiacă (OC) non-fatală - absenţa ritmului cardiac sau prezenţa unui ritm necesitând orice componentă a suportului vital de bază sau avansat;
- Infarctul miocardic acut (IMA) - conform celei de-a patra definiţii universale[2];
- Angina;
- Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) - semne şi simptome de dispnee sau fatigabilitate, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, raluri pulmonare sau cardiomegalie;
- Aritmiile cardiace nou-apărute - dovezi electrocardiografice de flutter atrial, fibrilaţie atrială, bloc atrio-ventricular (BAV) de gradul al doilea sau al treilea.

În plus, intervenţiile chirurgicale de urgenţă se asociază cu un risc suplimentar de complicaţii cardiovasculare, în comparaţie cu chirurgia electivă [1, 3]. Impactul creşterii riscului perioperator este atât asupra pacientului, prin înrăutăţirea prognosticului şi calităţii vieţii, cât şi asupra sistemului de sănătate, prin creşterea duratei de spitalizare, a necesarului de medicaţie cu monitorizare avansată şi costuri suplimentare.

Prevenţia EAMC include evaluarea şi tratamentul co-morbidităţilor cardiace în vederea optimizării stării pacientului şi se bazează pe o colaborare multi-disciplinară între medicii cardiologi, chirurgi şi anestezişti, care începe din perioada pre-operatorie şi continuă intra- şi post-operator şi chiar la distanţă de momentul spitalizării[4].

EVALUAREA PREOPERATORIE

Evaluarea preoperatorie poate fi efectuată de medici de orice specialitate sau de asisten-

te antrenate pentru această activitate[1], dar este recomandat, conform ghidurilor în vigoare, să fie finalizată de un medic anestezist[1, 3, 4, 5]. Intervalul de timp dintre consultul pre-operator şi intervenţia chirurgicală programată trebuie să permită implementarea recomandărilor pre-operatorii, astfel încât pacientul să ajungă la operaţie în cea mai bună condiţie fiziologică [4]. EP poate varia în funcţie de particularităţile cazului, însă cele mai recente recomandări pentru siguranţa pacientului în anestezie şi terapie intensivă, aprobate de Ministerul Sănătăţii în 2019, stipulează o perioadă de cel puţin 7 zile între data consultului şi operaţie[6], concordantă cu recomandări din alte ghiduri recente[7]. De asemenea, ghidurile internaţionale ale Societăţii Europene de Anestezie (ESA) sugerează utilizarea unor chestionare standardizate de evaluare, reglementate prin protocoale instituţionale, care să eficientizeze activitatea medicală pre-operatorie[4].

Pentru evaluarea riscului peri-operator, s-au utilizat, de-a lungul timpului, mai multe scoruri de risc, având scopul de a identifica pacientii ce vor dezvolta EAMC în perioada perioperatorie[8, 9, 10].

O strategie frecventă este folosirea clasificării statusului fizic de către Societatea Americană de Anestezie (ASA Physical Status - ASA-PS), utilizată de rutină de anestezişti în evaluarea pre-anestezică, alături de indexul cardiac revizuit (revised cardiac risk index - RCRI) sau aşa-numitele criterii Lee. Acestea sunt disponibile, actualmente, sub formă de aplicaţii pentru telefoane sau on-line pentru calcularea rapidă a riscului.

Clasificarea **ASA-PS,** introdusă în practică în anii 1940 şi cel mai recent actualizată în 2014, este disponibilă în Tabelul 1.

RCRI a constituit, pentru mult timp, standardul de aur al evaluării preoperatorii[9]. El a fost proiectat pentru prezicerea evenimentelor adverse după chirurgia non-cardiacă şi conţine şase factori independenţi:

- Istoricul de boală cardiacă ischemică (BCI);
- Istoricul de insuficienţă cardiacă;
- Istoricul de boală cerebro-vasculară;

TABELUL 1. **Clasificarea ASA-PS** (după referinţa 10)

Clasa ASA		Exemple
ASA I	Pacient sănătos	
ASA II	Pacient cu boală sistemică uşoară	Boli uşoare fără limitări funcţionale, fumători, femei însărcinate, obezitatea, diabet zaharat controlat, boală pulmonară uşoară
ASA III	Pacient cu boală sistemică severă	Limitări funcţionale importante. Exemple: diabet zaharat necontrolat, boală pulmonară cronică obstructivă, hepatită activă, purtători de pacemaker, fracţie de ejecţie moderat scăzută, boală renală în program de dializă, istoric (mai vechi de 3 luni) de !MA, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, angioplastie percutanată cu stent
ASA IV	Pacient cu boală sistemică severă ce ameninţă viaţa	Patologii recente (<3 luni): IMA, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, stent, boală valvulară severă, sepsis, coagulare intravasculară, insuficienţă renală acută, semne de ischemie cardiacă acută
ASA V	Pacient muribund, ce nu este aşteptat să supravieţuiască fără operaţie	Anevrism abdominal/toracic rupt, trauma masivă, hemoragie intracraniană severă, ischemie mezenterică la pacienţi cu patologie cardiacă, disfuncţie organică multiplă
ASA VI	Pacient în moarte cerebrală ale cărui organe sunt donate	

• Diabetul zaharat pre-operator necesitând tratament cu insulină;
• Creatininemia pre-operatorie >2 mg/dl;
• Chirurgie cu risc crescut (intra-toracică, intra-peritoneală, vasculară supra-inghinală).

Fiecare factor este cuantificat cu 1 punct, indexul maxim de risc fiind 6. Incidenţa evenimentelor adverse este, în funcţie de punctaj, de 0,4%, 0,9%, 7% şi 11% pentru pacienţii cu scor 0, 1, 2 şi, respectiv, 3 sau mai multe puncte.

Deşi RCRI este încă acceptat ca un bun discriminator între pacienţii cu risc mic şi cei cu risc mare peri-operator după chirurgia non-cardiacă [1], acesta are valoare limitată la pacienţii cu chirurgie vasculară non-cardiacă[3]. O altă limitare este legată de prezicerea evenimentelor adverse intra-spitaliceşti, dar nu şi la 30 de zile[11].

Un alt model predictiv, validat pe baza de date a Programului naţional de îmbunătăţire a calităţii chirurgiei al Colegiului American al Chirurgilor **(NSQIP)8,** care a inclus peste 200.000 pacienţi, identifică 5 factori predictivi independenţi pentru IMA sau OC: tipul de chirurgie, statusul funcţional, creatininemia >1,5 mg/dl, clasa ASA şi vârsta. Scorul NSQIP este disponibil on-line sub forma unui calculator interactiv: https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/.

La pacienţii supuşi intervenţiilor chirurgicale toracice, RCRI a fost înlocuit cu **RCRI - toracic** pentru stratificarea riscului[5]. Acesta include 4 factori: istoricul de BCI, istoricul de boală cerebro-vasculară, creatininemia pre-operatorie >2 mg/dl şi pneumonectomia planificată.

Infarctul miocardic recent, angina instabilă, insuficienţa cardiacă decompensată, aritmiile, bolile valvulare cu potenţial de instabilitate hemodinamică se asociază cu creşterea riscului peri-operator de **EAMC** [11]. În astfel de cazuri, medicul anestezist trebuie să poată discrimina adecvat între pacienţii cu risc mare, care necesită evaluare cardiologică de specialitate, investigaţii suplimentare şi optimizarea tratamentului şi pacienţii care pot fi trimişi către chirurgie, cu riscuri minime.

Un scor util la pacienţii cu fibrilaţie atrială este **$CHA_2DSr\ VASc_1$**, care poate fi superior RCRI în prezicerea unor evenimente cardiovasculare (accident vascular cerebral – AVC). Scorul $CHA_2DSr\ VASc$ (Tabelul 2) are un punctaj maxim de 9 puncte. Un scor CHA2DSrVASe de 0 sau 1 punct (sex feminin) permite omiterea anti-coagulării terapeutice pentru reducerea riscului trombo-embolie, în timp ce un scor de 2 puncte sau mai mare impune obligativitatea acestei terapii. Anti-coagularea terapeutică pentru un pacient de sex masculin cu scor CHA2DSrVASc 1 este indicată, dar nu obligatorie[3], [12].

TABELUL 2. **Scorul CHA2DS2-VASc** (după referinţa 3)

Condiţie		Punctaj
C	Insuficienţa cardiacă congestivă (sau disfuncţia sistolică ventriculară stângă)	1
H	Hipertensiunea arterială	1
A2	Vârsta >75 de ani	2
D	Diabetul zaharat	1
S2	Antecendente de AVC sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism	2
V	Boala vasculară (exemplu: boala arterială periferică, infarct miocardic, plăci ateromatoase)	1
A	Vârsta 65-74 de ani	1
Se	Sex (feminin)	1

CLASIFICAREA PACIENŢILOR CU RISC

Diverse societăţi medicale de profil au încercat stratificarea pacienţilor cu risc de a dezvolta complicaţii cardiace. Societatea Franceză de Anestezie şi Terapie Intensivă (SFAR) împreună cu Societatea Franceză de Cardiologie (SFC) au stabilit în consens o gradare a riscului cardiac pre-operator în chirurgia non-

cardiacă, în funcţie de riscul legat de *pacient* şi de cel legat de timpul şi specificul *intervenţiei chirurgicale* [1].

În cadrul evaluării pre-operatorii, anamneza rămâne esenţială, iar o **anamneză** completă trebuie să includă întrebări legate de[4], [5]:

- Durere precordială;
- Dispnee;
- Sincopă;
- Palpitaţii;
- Boli cardiace cunoscute (inclusiv ischemice, valvulare, cardiomiopatii, hipertensiune arterială);
- Diabet zaharat;
- Boală cronică de rinichi;
- Boală arterială cerebro-vasculară sau periferică.

Examinarea fizică este obligatorie şi include:

- Măsurarea tensiunii arteriale;
- Auscultaţia inimii şi a plămânilor;
- Palparea abdomenului;
- Observarea extremităţilor şi inspectarea pentru edeme sau tulburări de circulaţie periferică.

Capacitatea funcţională miocardică este cuantificată prin **echivalentul metabolic (MET)3,** [13]. 1 MET este egal cu 3,5 ml de oxigen (0_2) absorbit per kilogram de greutate corporală per minut ($V0_2$). MET poate fi măsurat, însă în practica clinică este estimat pe baza activităţilor pe care pacientul afirmă că le poate efectua în mod curent. Un pacient care poate efectua doar activităţi minime, echivalente cu mai puţin de 4 MET, corespunzând unui $V0_2$ de 14 ml/kg/min, prezintă risc crescut de complicaţii cardiace peri-operatorii[3].

TABELUL 3. **Exemple de activităţi şi echivalenţi metabolici de capacitate funcţională** (după referinţele 3 şi 13)

? = nicio activitate
<4 MET = mănâncă, se îmbracă, se duce la toaletă fără ajutor
4-7 MET = urcă 2 etaje, treburi casnice
7-10 MET = urcă >2 etaje fără a avea nevoie de pauză, mers rapid

În funcţie de **tipul de intervenţie chirurgicală,** riscul de EACM la 30 de zile este stratificat în scăzut (<1%), intermediar (1-5%) şi crescut (>5%) (Tabelul 4).

Evaluarea preoperatorie a pacienţilor se face în funcţie de riscul chirurgical. Astfel, pacienţii cu risc scăzut nu necesită teste suplimentare faţă de examenul clinic complet, care cuprinde anamneza, examenul fizic şi aprecierea capacităţii funcţionale, în timp ce la pacienţii cu risc moderat şi crescut se justifică teste şi proceduri suplimentare, care pot include *consultaţia de cardiologie, ecocardiografia transtoracică sau testul de stres* [1, 3].

Pacienţii stabili care au capacitate funcţională >4 MET pot suferi intervenţia chirurgicală fără teste de stres, atât timp cât tratamentul cronic al afecţiunii cardiace pre-existente este optimizat[1, 3, 8].

Pacienţii instabili din punct de vedere cardiac, dacă nu reprezintă urgenţe chirurgicale, necesită tratament şi stabilizare terapeutică asigurată de medicul cardiolog[1, 3, 8]. Pacienţii cu infarct miocardic recent sau angină instabilă, insuficienţă cardiacă decompensată, aritmii, boli valvulare cu potenţial de instabilitate hemodinamică sunt incluşi în această categorie. Insuficienţa cardiacă cronică este un factor independent de prognostic pentru toate scorurile de risc cardiac, iar existenţa acestei patologii impune amânarea oricăror intervenţii chirurgicale programate până la echilibrare şi optimizarea tratamentului.

TESTE PRE-OPERATORII

Electrocardiograma (ECG) în 12 derivaţii trebuie efectuată tuturor pacienţilor cu simptome şi semne clinice cardio-vasculare dacă riscul chirurgical este intermediar sau crescut[3]. Ea se poate efectua şi în cazul pacienţilor cu risc chirurgical scăzut, dar cu factori de risc (RCRJ) prezenţi sau fără factori de risc dar cu vârsta >65 de ani şi risc chirurgical intermediar[3]. Înregistrarea pre-operatorie a ECG este utilă

TABELUL 4. **Clasificarea riscului în funcţie de tipul de chirurgie** (după referinţele 3 şi 11)

Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut
Chirurgia sânului	Chirurgia intra-peritoneală: splenectomie, colecistectomie	Chirurgia vasculară majoră/aorta
Chirurgia dentară	Chirurgia carotidiană simptomatică	Duodeno-pancreatectomie
Chirurgia oculară	Chirurgia capului şi gâtului	Hepatectomie
Chirurgia tiroidiană	Chirurgia urologică majoră	Chirurgia căilor biliare
Chirurgia reconstructivă	Chirurgia ginecologică majoră	Chirurgia intestinală
Chirurgia carotidiană asimptomatică	Chirurgia ortopedică majoră (şold)	Cistectomia totală
Chirurgia ginecologică minoră	Chirurgia neurologică majoră	Pneumonectomia
Chirurgia ortopedică minoră (meniscectomie)	Chirurgia toracică non-majoră	Transplantul hepatic/pulmonar
Chirurgia urologică minoră (TURP)	Transplantul renal	
	Proceduri endo-vasculare	

pentru compararea celei post-operatorii cu traseul de bază.

Radiografia pulmonară nu este recomandată de rutină, dar este de luat în considerare în decompensările cardiace[3].

Ecocardiografia transtoracică de repaus nu se efectuează uzual la pacienţii cu risc chirurgical intermediar sau scăzut. Această procedură poate fi luată în calcul la pacienţii cu risc crescut, în special dacă prezintă semne clinice sugestive de boală cardio-vasculară.

Testele non-invazive de stres se folosesc în evaluarea pacienţilor cu risc operator crescut şi capacitate funcţională scăzută (MET <4) sau care nu poate fi evaluată, care nu prezintă simptomatologie coronariană de repaus. Astfel, poate fi estimat riscul de ischemie coronariană silenţioasă în perioada peri-operatorie. *Testul de efort,* care implică un efort fizic susţinut, nu poate fi efectuat, însă, la toţi pacienţii. În aceste cazuri, se iau în calcul *testele farmacologice de stres*[1, 3].

Cele mai folosite teste de stres sunt *testul la dobutamină* sub ecocardiografie şi *scintigrafia cu thallium-dipiridamol.* Acestea au o valoare predictivă negativă pentru complicaţii cardiace post-operatorii de 90% şi un raport sensibilitate/specificitate similar, dar o valoare predictivă pozitivă de numai 20-30%[3]. Efectuarea acestor teste prezintă riscuri asociate şi indicaţia trebuie atent cântărită, ele fiind justificate doar atunci când pot aduce un beneficiu în optimizarea terapiei.

Biomarkerii cardiaci sunt molecule eliberate la nivel miocitar (atrial sau ventricular) care pot fi dozate în sânge şi pot fi folosite pentru dovedirea injuriei miocardice şi evaluarea funcţiei cardiace globale.

Ghidurile internaţionale recomandă dozarea peri-operatorie a troponinelor la pacienţii cu risc mare chirurgical, pentru detecţia precoce a ischemiei sau injuriei miocardice[3, 4]. Creşterea post-operatorie a acestora impune aprofundarea examenului clinic, ECG în 12 derivaţii şi consultaţia de cardiologie, dar şi evaluarea potenţialilor factori cauzatori, controlabili, de ischemie miocardică.

Peptidele natriuretice (BNP şi NT-proBNP) sunt eliberate ca urmare a creşterii tensiunii intra-miocardice (conform legii Laplace), ceea ce se corelează cu prezenţa insuficienţei cardiace, chiar în absenţa ischemiei[13]. Ghidurile ESC/ESA recomandă evaluarea acestora la pacienţii cu risc mare: risc chirurgical mare şi capacitate funcţională redusă (MET ::;4) sau scor RCRI >1 în chirurgia vasculară şi RCRI >2 în chirurgia non-cardiacă, non-vasculară[3, 4]. Ghidurile recente canadiene indică măsurarea BNP la pacienţii cu vârstă >65 de ani sau la cei între 45 şi 64 de ani, dar cu patologie cardiovasculară semnificativă sau pentru cei cu scor RCRI 2 1s.

Coronarografia pre-operatorie este o indicaţie rară, adresată pacienţilor ce urmează a suferi intervenţii chirurgicale cu risc intermediar sau crescut, simptomatici în condiţiile tera-

piei medicale optimale, cu ischemie miocardică documentată şi la care se estimează beneficii ale intervenţiei de revascularizare[3]. Tipul de revascularizare (chirurgical versus intervenţional) depinde de tipul, numărul de vase afectate şi fezabilitatea tehnicii, dar şi de gradul de urgenţă al intervenţiei chirurgicale non-cardiace[12]. Mai mult, pentru pacienţii cu leziuni angiografice fără episoade ischemice (şi asimptomatici), nu există dovezi care să susţină eficienţa revascularizaţiei profilactice faţă de terapia medicală pentru îmbunătăţirea prognosticului vital[12]. Studii recente au dovedit că la pacienţii cu angină stabilă, revascularizaţia intervenţională profilactică nu reduce complicaţiile sau mortalitatea la 2 ani, dar poate complica abordarea peri-operatorie a pacientului, prin introducerea terapiei anti-agregante duble şi creşterea riscului de sângerare[12].

Prin urmare, optimizarea tratamentului medical rămâne prioritară pentru reducerea riscului cardiac în chirurgia non-cardiacă.

OPTIMIZAREA MEDICAMENTOASĂ

Beta-blocantele trebuie continuate în toată perioada peri-operatorie, la pacienţii aflaţi în tratament cronic cu acestea (indicaţie de clasa I, nivel de evidenţă B în ghidul ESC/ESA)[3, 4]. Dacă terapia este iniţiată pre-operator, fără o evaluare a răspunsului la tratament, există riscul creşterii reacţiilor adverse peri-operatorii (hipotensiune, bradicardie, accidente vasculare cerebrale). De aceea, ghidurile ESC/ESA menţin recomandarea de iniţiere peri-operatorie a terapiei beta-blocante doar la pacienţii programaţi pentru chirurgie cu risc mare, în clasa ASA-PS 2-3 sau la cei cu ischemie miocardică documentată (clasă de recomandare IIb, nivel de evidenţă B)[3, 4]. De asemenea, se preferă atenololul şi bisoprololul faţă de metoprolol, pentru o mai bună cardio-selectivitate a acestora[1, 3]. Iniţierea terapiei beta-blocante la pacienţii programaţi pentru chirurgie cu risc mic este contraindicată[1, 3, 5].

Inhibitorii de renină-angiotensină-aldosteron (IRAA) - inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei şi blocanţii de receptori de angiotensină - prezintă proprietăţi vasodilatatoare, conducând la creşterea riscului de hipotensiune, malperfuzie de organ, morbiditate şi mortalitate post-operatorie[13]. De aceea, pentru reducerea riscului de hipotensiune, continuarea peri-operatorie a IRAA la pacienţii programaţi pentru chirurgie electivă este contraindicată[3]. Excepţie fac pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie ventriculară stângă care pot beneficia de menţinerea tratamentului cu IRAA pentru ameliorarea circulaţiei regionale, dar cu controlul atent al volemiei şi tensiunii arteriale peri-operatorii[1].

Statinele prezintă efecte stabilizatoare pentru placa de aterom. Ele scad incidenţa injuriei miocardice post-operatorii cu până la 50% şi nu trebuie întrerupte la pacienţii cu tratament cronic[1]. Pacienţii programaţi pentru intervenţii chirurgicale vasculare beneficiază de introducerea pre-operatorie a statinelor pentru prevenţia EAMC[1].

Gestiunea medicaţiei anti-hipertensive este esenţială, dat fiind faptul că hipertensiunea arterială (HTA) este un factor de risc independent pentru EAMC la pacientul non-cardiac. Noile ghiduri ce definesc HTA au modificat vechile definiţii astfel[14]:

- TA optimă - TA sistolică sub 120 mmHg şi TA diastolică sub 80 mmHg;
- TA normală - TA sistolică între 120-129 mmHg şi/sau TA diastolică între 80-84 mmHg;
- TA înalt normală - TA sistolică între 130-139 mmHg şi/sau TA diastolică între 85-89 mmHg;
- Hipertensiune gradul I - TA sistolică între 140-159 mmHg şi/sau TA diastolică între 90-99 mmHg;
- Hipertensiune gradul II - TA sistolică între 160-179 mmHg şi/sau TA diastolică între 100-109 mmHg;

• Hipertensiune gradul III - TA sistolică peste 180 mmHg şi/sau TA diastolică peste 110 mmHg.

La pacienţii cu HTA gradul III, chirurgia majoră planificată poate fi amânată, până la controlul valorilor tensionale[3]. Pacienţii cu HTA gradul I şi II pot necesita continuarea perioperatorie a medicaţiei anti-hipertensive. În toate cazurile, persistenţa hipertensiunii peri-operatorii poate fi asociată cu înrăutăţirea prognosticului şi, în aceste cazuri, IRAA pot fi continuate peri-operator[3].

Blocanţii de canale de calciu cuprind dihidropiridine, vasodilatatoare fără efect asupra frecvenţei cardiace şi substanţe non-dihidropiridinice (verapamil şi diltiazem), care prezintă efect cronotrop negativ[3]. Ultimele sunt contraindicate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistolică ventriculară şi au indicaţie la pacienţii cu angină vasospastică. La pacienţii cu tratament cronic, acesta trebuie continuat în perioada peri-operatorie.

Nitraţii sunt vasodilatatoare cu efect antianginos şi anti-hipertensiv, cu indicaţie de ghid în terapia insuficienţei cardiace acute [13], prin scăderea pre- şi post-sarcinii ventriculare stângi, reducerea congestiei pulmonare şi ameliorarea balanţei de oxigen la nivelul miocitului. Folosirea lor profilactică nu este recomandată, deoarece reducerea pre-sarcinii expune pacientul la riscul de hipotensiune[3].

ROLUL PACIENTULUI ÎN EVALUAREA PRE-OPERATORIE

În ultimii ani, integrarea pacientului în decizia medicală a devenit esenţială [15]. Întrebări de genul:

„- Este, într-adevăr, nevoie de acest test, tratament/procedură?

- Care sunt riscurile?
- Care sunt posibilele efecte adverse?
- Care ar putea fi cea mai simplă opţiune?
- Ce se întâmplă dacă nu recurgem la această modalitate de tratament?"

fac din acest concept incluziv al discuţiei libere, interactive, dintre pacient şi medic, privind informarea şi compararea opţiunilor terapeutice, o necesitate pentru succesul actului medical. Scopul participării pacientului în decizia medicală este acela de a selecta cea mai bună metodă de tratament, adecvată fiecărui pacient, cu beneficiile cele mai mari, dar cu riscuri minime.

Pacienţii cu boală cardiacă propuşi pentru intervenţii chirurgicale non-cardiace necesită o abordare multidisciplinară pentru a optimiza fiecare etapă a managementului peri-operator. Principalul obiectiv este acela de a reduce evenimentele cardiace majore şi de a îmbunătăţi prognosticul pe termen scurt şi lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Fellahi J-L, Godier A, Benchetrit D, Berthier F, Besch G, Bochaton T, et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery: Summary from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2017 convention. Anaesthesia Criticai Care & Pain Medicine. 2018 Aug;37(4):367-74.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019 Jan 14;40(3):237-69.
3. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, 80tker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). European Journal of Anaesthesiology. 2014 Oct;31 (10):517-73.
4. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective non-cardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology. 2018 Jun;35(6): 407-65.

5. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. Canadian Journal of Cardiology. 2017 Jan;33(1): 17-32.
6. Ordinul nr. 398/2019 pentru aprobarea Ghidului privind siguranţa pacientului în anestezie-terapie intensivă.
7. Filipescu D. Perioperative Patient Blood Management Programme. Multidisciplinary recommendations from the Patient Blood Management lnitiative Group. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2018 Jan 31];24(2). Available from: http://www.jurnalul-anestezie.ro/archivei y2017/n2/al I.
8. Bose S, Sonny A. PRO: American College of Surgeons National Surgical Quality lmprovement Program Risk Calculators Should Be Preferred Over the Revised Cardiac Risk Index for Perioperative Risk Stratification. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2018 Oct;32(5):2417-9.
9. Khanna S, Argalious M. CON: Revised Cardiac Risk Index Should Be Used în Preference to American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Surgical Risk Calculator for Estimating Cardiac Risk in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2018 Oct;32(5):2420-2.
10. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. Anaesthesia. 2019 Mar;74(3):373-9.
11. Lee LKK, Tsai PNW, Ip KY, Irwin MG. Preoperative cardiac opt1m1sation: a directed review. Anaesthesia. 2019 Jan;74:67-79.
12. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
15. Sturgess J, Clapp JT, Fleisher LA. Shared decision-making in peri-operative medicine: a narrative review. Anaesthesia. 2019 Jan;74:13-9.

CAPITOLUL

50

Recuperarea cardiovasculară

Definiţie, indicaţiile şi contraindicaţiile recuperării 999
Etapele şi fazele recuperării cardiovasculare 1001
Recuperarea bolnavilor cu cardiopatie ischemică 1006
Recuperarea bolnavilor cu alte afecţiuni cardiovasculare 1007
Controlul factorilor de risc cardiovascular, 1012
Reabilitarea psihologică şi profesională 1012
Recuperarea cardiovasculară - limite 1012
Bibliografie 1013

DEFINIŢIE, INDICAŢULE ŞI CONTRAINDICAŢULE RECUPERĂRII

Recuperarea cardiacă (RC) este definită de OMS ca „suma activităţilor şi intervenţiilor necesare pentru a asigura cele mai bune condiţii fizice, mentale şi sociale astfel încât pacienţii cu afecţiune cardiovasculară cronică sau post-acută să îşi poată păstra, prin propriile eforturi, locul lor în societate şi să poată avea o viaţă activă" [1]. Scopurile recuperării cardiovasculare sunt prevenirea dizabilităţilor ce decurg din prezenţa bolii cardiace, în special la persoanele vârstnice şi cele care desfăşurau activitate fizică profesională, precum şi prevenţia altor evenimente adverse cardiovasculare, a spitalizărilor şi a deceselor de cauză cardiacă. Recuperarea nu reprezintă doar o formă izolată de terapie, ci este parte integrantă a tratamentului.

Obiectivele recuperării cardiovasculare sunt[1]:

- ameliorarea capacităţii funcţionale şi a simptomelor;
- reducerea riscului cardiovascular;
- creşterea aderenţei la terapia medicamentoasă;
- educaţia pentru un comportament de viaţă sănătos;
- ameliorarea prognosticului;
- menţinerea independenţei în activităţile zilnice, integrare socială, creşterea calităţii vieţii.

Iniţial centrată pe antrenamentul fizic ca activitate de referinţă, recuperarea şi-a extins sfera de acţiune.

Componentele de bază ale reabilitării cardiace sunt[2]:

- Evaluarea medicală a pacientului;
- Consiliere referitoare la activitatea fizică;
- Prescrierea antrenamentului fizic;
- Consiliere dietetică/nutriţională;
- Controlul greutăţii;
- Controlul lipidic;
- Monitorizarea şi controlul tensiunii arteriale;
- Oprirea fumatului;
- Suportul vocaţional;
- Terapia psihosocială.

Echipa de recuperare este esenţială în succesul programelor. Ea cuprinde cardiologul

şi/sau medicul internist cu experienţă în recuperare, kinetoterapeut, dietetician, fizioterapeut, psiholog, psihoterapeut, medic de familie, asistente de recuperare. De aceea, reabilitarea cardiacă este considerată o activitate comprehensivă multidisciplinară, interactivă2, 3.

Beneficiile recuperării cardiace

Multiple studii, trialuri randomizate şi metaanalize succesive au studiat beneficiile recuperării cardiace la pacienţi după infarct miocardic, revascularizare coronariană şi insuficienţă cardiacă.

- Principalul beneficiu în recuperarea cardiacă este *creşterea capacităţii de efort* prin antrenament fizic. Nivelul capacităţii de efort este un factor prognostic mai important decât alţi factori de risc tradiţionali şi decât alţi parametri ai testării de efort în predicţi!} mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare[1]. Persoanele cu capacitatea de efort cea mai scăzută (sub 5 METs) au un risc de deces de patru ori mai mare decât cei cu o capacitate de efort de peste 11 METs. Fiecare creştere de 1 MET a capacităţii de efort se asociază cu o ameliorare a supravieţuirii de 10-25%. Relaţia este dovedită atât pentru persoanele aparent sănătoase, cât şi pentru bolnavii cardiovasculari, bărbaţi şi femei. Trecerea de la sedentarism la activitate fizică moderată (3-6 METs) scade mortalitatea cel mai evident, cu 40%5, 6.

- În ce priveşte mortalitatea globală şi cardiovasculară, metaanaliza Cochrane din 2011 a arătat o scădere a riscului de mortalitate globală (RR 0,87) şi cardiovasculară (RR 0,74) pentru programele de recuperare peste 12 luni. Metaanaliza ulterioară (2016) nu a mai evidenţiat reduceri semnificative ale mortalităţii generale, cu menţinerea beneficiului în privinţa mortalităţii cardiovasculare[7].

- Recuperarea nu scade riscul de infarct miocardic nonfatal sau nevoia de revascularizare coronariană, dar diminuează semnificativ riscul de spitalizare de toate cauzele sau pentru agravarea insuficienţei cardiace[7].

Alte beneficii ale reabilitării cardiace[7]:

- Ameliorează evident calitatea vieţii, scade scorurile de depresie, ostilitate şi anxietate;

- Îmbunătăţeşte profilul de risc cardiovascular prin efecte asupra metabolismului lipidic, glucidic, scădere ponderală;

- Are efecte anticoagulante, fibrinolitice, creşte tonusul vaga!.

Indicaţiile şi contraindicaţiile recuperării cardiovasculare

Dacă în anii 1960-1970 recuperarea cardiacă era adresată aproape exclusiv pacienţilor postinfarct miocardic necomplicat, în zilele noastre este considerată o componentă esenţială, obligatorie a prevenţiei secundare, fiind recomandată tuturor bolnavilor cardiovasculari. Recuperarea cardiacă şi antrenamentul fizic sunt eficace dacă se efectuează corect, după un anumit protocol, şi este individualizată, în funcţie de patologia subiectului, după evaluarea corectă iniţială şi excluderea contraindicaţiilor[8], 9.

Indicaţiile şi contraindicaţiile reabilitării cardiovasculare sunt rezumate în Tabelul 1.

TABELUL 1. **Indicaţiile şi contraindicaţiile recuperării cardiace**

Indicaţiile recuperării cardiace
- Boală cardiacă ischemică (infarct miocardic, boală coronariană stabilă)
- Pacienţi după chirurgie cardiovasculară (coronariană, valvulară) sau alte proceduri invazive cardiace sau vasculare
- Insuficienţă cardiacă cronică
- Posttransplant cardiac
- Diabet zaharat şi sindrom metabolic
- Boală arterială periferică şi/sau intervenţii pe vasele mari
- Purtătorii de dispozitive cardiace (dispozitive de asistare ventriculară, stimulatoare intracardiace, defibrilatoare implantate, terapie de resincronizare cardiacă)
Contraindicaţiile recuperării cardiace
- Insuficienţa cardiacă cu sindrom congestiv prezent
- Angorul instabil
- Aritmiile ventriculare severe
- Hipertensiunea arterială pulmonară severă
- Tromboza intracavitară voluminoasă sau pediculată
- Revărsat pericardic moderat sau mare
- Antecedente recente de embolie pulmonară sau tromboflebită

- Cardiomiopatiile obstructive (obstrucţie moderată-severă) - Stenoza aortică severă sau simptomatică - Stenoza mitrală strânsă - Afecţiunile inflamatorii sau infecţioase evolutive - Handicapuri motorii

ETAPELE SI FAZELE RECUPERĂRII CARDIOVASCULARE

Evaluarea iniţială a pacienţilor

Această etapă este obligatorie şi include date de examen clinic, biochimic, evaluarea performanţei cardiace şi evaluarea capacităţii de efort[10]. Informaţiile obţinute ajută la stratificarea riscului pacienţilor înainte de includerea în programe de recuperare (Tabelul 2).

TABELUL 2. **Etapele evaluării înaintea includerii în recuperare**

Ernluarc	Invcstigatii
Clinică	Simptome, istoricul bolii cardiovasculare, al afecţiunilor asociate, ereditate cardiovasculară, examen fizic
Biochimică	Glicemie (hemoglobina glicozilată A lc, profil glicemie sau test de toleranţă la glucoză), colesterol, HDL-col, LDL-col, trigliceride, uree, creatinină, acid uric, transaminaze, gamaglutamiltranspeptidaza, proteine, hemograma
Evaluarea performanţei cardiace	Electrocardiograma Ecocardiografia (fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, disfuncţia sistolică şi/sau diastolică, regurgitări valvulare etc.) Radiografia toracică Alte tehnici imagistice dacă sunt indicate (scintigrafie miocardică, computer tomografie, rezonanţă magnetică) Holter ECG, monitorizarea tensiunii arteriale (dacă sunt indicate) Evaluarea aterosclerozei asimptomatice (ecografie carotidiană, indice gleznă-braţ, velocitatea undei de puls)
Evaluarea capacităţii de efort	Testare de efort la cicloergometru/covor rulant Teste de efort imagistice (dacă sunt indicate) Testare cardiopulmonară de efort (dacă este indicată) Testul de mers 6 minute (dacă este indicat)

Anumite aspecte vor fi luate în considerare înaintea formulării indicaţiei de recuperare prin antrenament fizic. În primul rând, *evaluarea performanţei cardiace* este esenţială deoarece ea determină în mare măsură capacitatea de efort. Fracţia de ejecţie (FE) a ventriculului stâng (VS) este cel mai puternic predictor al mortalităţii precoce şi tardive postinfarct, în boala coronarină şi în insuficienţa cardiacă (mortalitatea creşte evident odată cu scăderea FE sub 45%). În al doilea rând, *capacitatea de efort* este un predictor de prognostic foarte puternic, independent de fracţia de ejecţie a VS. În al treilea rând, *nu este o relaţie directă între gradul de disfuncţie a VS şi capacitatea de efort,* care este influenţată de condiţia fizică anterioară evenimentului cardiac. În al patrulea rând, *prescrierea antrenamentului fizic se face în funcţie de rezultatul testului de efort.* În sfârşit, *testarea de efort* este utilă în evaluarea în timp a rezultatelor antrenamentului fizic[IO].

Stratificarea riscului se realizează pe baza rezultatelor evaluării, iar pacienţii sunt încadraţi în una din clasele de risc de mai jos[11] (Tabelul 3).

Prescrierea activităţii fizice

Înainte de a formula indicaţia de antrenament fizic, este necesară cunoaşterea unor termeni care definesc exerciţiul fizic[12].

- *Activitatea fizică* este orice mişcare a corpului produsă prin contracţia muşchilor scheletici şi care determină consum energetic peste nivelul bazal. Poate fi recreaţională/ocupaţională sau aerobică/anaerobică.

- *Exerciţiul fizic (antrenamentul fizic)* este tipul de activitate fizică în care mişcările cor-

TABELUL 3 **Stratificarea riscului înaintea includerii în programul de recuperare**

Risc scăzut
• FE >50% • Absenţa disritmiilor complexe de repaus sau efort • Absenţa complicaţiilor • Absenţa ischemiei • Capacitate funcţională >7 METs Includerea în clasa de risc scăzut se face când fiecare din criteriile enumerate este prezent
Risc intermediar
• Disfuncţie VS moderată (FE 35-49%) • Semne/simptome de angină • Capacitate funcţională (5-7 METs) • Anomalii reversibile la scintigrafia cu thallium Riscul moderat este atribuit pacienţilor care nu sunt incluşi în clasa de risc crescut sau scăzut
Risc crescut
• Reinfarctizare; spitalizare pentru insuficienţă cardiacă • Disfuncţie VS de repaus severă (FE <35%) • Capacitate funcţională sub 5 METs • Răspuns hipotensiv la efort • Aritmii ventriculare maligne • Depresie semnificativă Includerea în această clasă se face în prezenţa oricăruia din factorii de risc enumeraţi

VS: ventricul stâng; *FE:* fracţia de ejecţie; *METs:* echivalenţi metabolici; *TA:* tensiune arterială

pului sunt planificate, structurate şi repetitive cu scopul de a menţine sau ameliora condiţia fizică.

- *Condiţia fizică („fitness")* reprezintă capacitatea de a realiza activităţi fizice cu vigoare, rapiditate şi fără oboseală. Se disting condiţia fizică legată de performanţă şi condiţia fizică legată de sănătate.

- *Rezistenţa („anduranţa") cardiorespiratorie* este capacitatea sistemelor cardiovascular şi respirator de a asigura necesarul de oxigen în musculatura în activitate ($V0_2max$).

- *Volumul activităţii fizice* înseamnă cheltuiala energetică totală. Se calculează prin formula: intensitate (exprimată în $V0_2$ sau METs sau kcal) x frecvenţă x durată şi se exprimă fie în valori absolute (METs), fie în valori relative - procentul din capacitatea aerobică (% din frecvenţa cardiacă maximă sau din $V0_2max$).

Exerciţiul fizic se prescrie în termeni de intensitate, frecvenţă, durată, modalităţi şi tip de efort.

Intensitatea antrenamentului este cel mai important parametru şi se stabileşte procentual în funcţie de capacitatea aerobică maximă obţinută la testul de efort. Parametrul cel mai fidel este $V0_2max$, care poate fi determinat direct doar la testarea cardiopulmonară [13].

Testarea cardiopulmonară de efort este considerată standardul de aur pentru aprecierea intensităţii efortului în recuperare. Dacă aceasta nu este disponibilă în practică, se recomandă aprecierea relativă a intensităţii efortului în funcţie de V02max determinat indirect sau de FCmax (Tabelul 4).

TABELUL 4 **Clasificarea intensităţii relative a efortului** (modificat după 14)

	%FCR sau VO2R	% „peak" VO2	%„peak" FC	Scala Borg
Foarte uşor	<20	<25	<35	<10
Uşor	20-39	25-44	35-54	10-11
Moderat	40-59	45-59	55-69	12-13
Greu	60-84	60-84	70-89	14-16
Foarte greu	85	85	90	17-19
Maximal	100	100	100	20

FCR: frecvenţa cardiacă de rezervă; VO_2R: VO_2 de rezervă; FC: frecvenţa cardiacă

Substituentul V02 este frecvenţa cardiacă (FC). Pentru a avea efecte benefice, frecvenţa cardiacă de antrenament se recomandă să atingă 70-85% din FC maximă obţinută la testul de efort. Exemplu: la un pacient de 65 ani cu test de efort maximal şi FCmax de 155/min, FC de antrenament va fi: 155 x 0,7 = 130/min [13].

O altă modalitate de determinare a FC de antrenament este calcularea rezervei de FC

(formula Karvonen), care reprezintă diferenţa dintre FC maximă la testul de efort şi FC de repaus. Astfel, la un pacient la care FC de repaus este 70/min, iar FCmax la testul de efort este 110/min şi la care se indică un antrenament la 60% din FCmax, calculul FC de antrenament se face prin formula 70 + (11 O - 70) x 0,6 = 94/min. Această formulă este utilă mai ales la pacienţi cu incompetenţă cronotropă [13]. La subiecţi cu angină de efort, FC de antrenament trebuie să fie sub cea la care apare pragul anginos, cu aproximativ 1O bătăi/min. FC se măsoară fie direct, fie prin telemetrie sau prin înregistrare ECG.

Cea mai recomandată este activitatea de tip submaximal, aerobic; nivelul maximal sau apropiat maximal (anaerobic) nu aduce beneficii suplimentare, poate creşte riscul de evenimente adverse şi scade aderenţa la antrenament [13].

Alt parametru de apreciere a intensităţii efortului este echivalentul metabolic (MET). Un MET este consumul de oxigen necesar în repaus în poziţie şezândă şi echivalează cu 3,5 ml 02/kg/min. Multiplii de MET reflectă diferite nivele ale costului energetic [14] (Tabelul 5).

TABELUL 5. **Consumul energetic (exprimat în METs) al diferitelor activităţi fizice** (modificat după 14)

Tipul de excrci-ţiu	METs	Tipul de exerci-ţiu	METs
Exerciţii la pat (mişcări ale braţelor)	1-2	Călărie	3-8
Ciclism	3-8	Vânat: vânat mic vânat mare	3-7 3-14
Badmington	4-9	Alergare	7-15
Baschet		Urcat pe munte	5-10
necompetitiv	3-9		
competitiv	7-12		
Bowling	3-8	Patinaj (cu role, pe gheaţă)	5-8
Canotaj, vâslit	3-8	Schiat: coborâre schi fond	5-8
Exerciţii de condiţionare	3-8	Mers cu sania	6-12
Dans	3-7	Urcat scări	4-8
Scrimă	6-10	Inot	4-8
Pescuit de pe loc	2-4	Tenis de masă	4-8
în curenţi de apă	5-6		3-5
Fotbal	6-10	Tenis de câmp	
Golf cu mijloc			4-9
de transport	2-3	Volei	3-6
cu mers pe jos	4-7		
Mers prelungit pe jos	3-7	Handbal	8-12

Scala de percepţie a efortului (scala Borg) este utilă pentru aprecierea de către pacient a intensităţii efortului, atât la testarea de efort, cât şi la şedinţele de antrenament. Scala Borg se corelează relativ bine cu FC, V02max, ventilaţia şi pragul lactat. Totuşi, nu se indică folosirea ei exclusivă în aprecierea intensităţii antrenamentului, ci alături de ceilalţi parametri; ea ajută pacienţii să îşi aprecieze nivelul corect de efort şi evoluţia în timp a capacităţii de efort [13] (Tabelul 6).

TABELUL 6. **Scala Borg de apreciere a efortului** (modificat după 17)

Scala originală	Aprecierea	Scala nouă
19-20	Foarte, foarte greu	1O
17-18	Foarte greu	7-8-9
15-16	Greu	5-6
14	Oarecum greu	4
12-13	Moderat	3
10-11	Uşor	2
8-9	Foarte uşor	1
6-7	Extrem de uşor	0-0,5

Durata efortului fizic pe parcursul unei şedinţe trebuie să fie de cel puţin 20-30 minute pentru a avea eficienţă. La persoane neantrenate sau la cei cu insuficienţă cardiacă, programe mai scurte, de 5-10 min, dau rezultate bune. Din punctul de vedere al duratei în timp, este necesar un minim de 8-12 săptămâni pentru apariţia efectului de antrenament [6].

Frecvenţa exerciţiului. Este nevoie de minim 3-5 şedinţe săptămânale în primele săp-

tămâni, ulterior de 2-3 zile pe săptămână pentru menţinerea efectului de antrenament.

Ca **modalităţi de activitate fizică** recomandate în recuperare se preferă cele care pot fi cuantificate şi supravegheate, mai ales în faza iniţială: exerciţii la sala de gimnastică, plimbare, alergat, jogging, ciclism, vâslit. Aceste activităţi de tip ritmic, izotonic, folosesc grupe largi musculare, sunt accesibile şi realizează o bună condiţionare cardiovasculară.

În alegerea modalităţii de antrenament se va ţine cont de preferinţele individuale (pentru a creşte motivaţia şi aderenţa), precum şi de caracteristicile pacientului (vârstă, sex, toleranţa la efort, experienţele anterioare la efort, afecţiuni concomitente).

Antrenamentul de rezistenţă are ca scop creşterea forţei musculare prin contracţii musculare statice (izometrice) sau dinamice (izotonice). Are rol de prevenire a atrofiei mus-

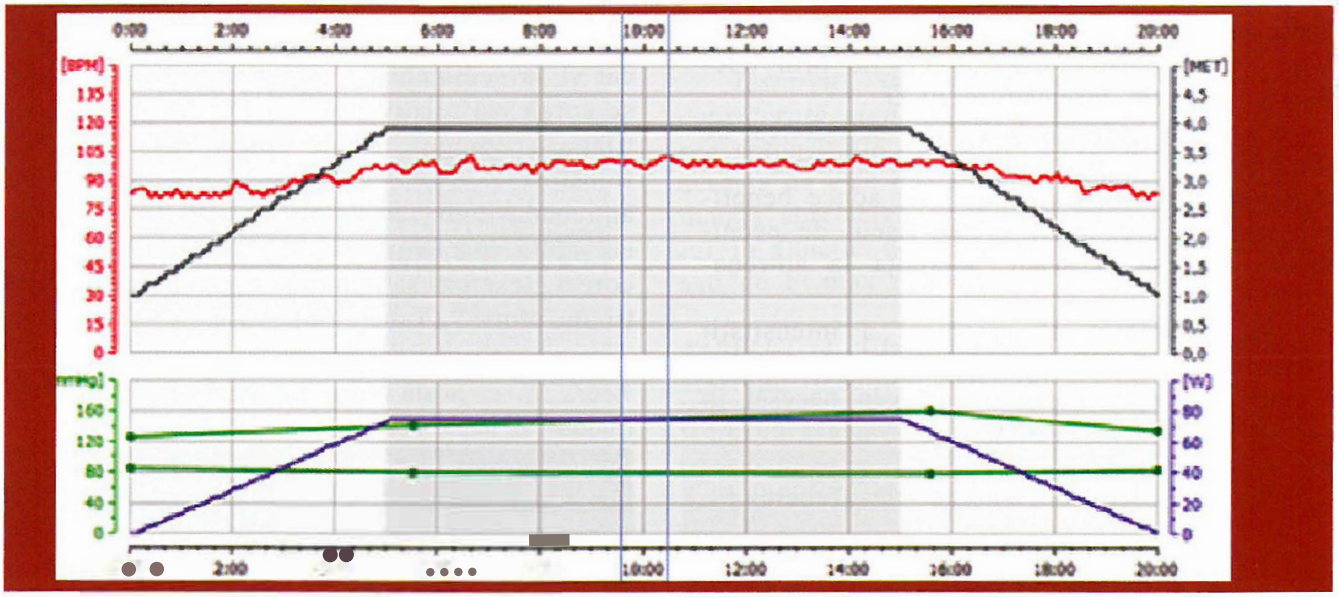


Figura 1. - Antrenament de tip continuu la un pacient de 53 ani, cu infarct miocardic inferior vechi fără complicaţii. Perioadă de încălzire 5 minute, platou de 1O minute, perioadă de recuperare de 5 minute (Colecţia Clinicii Recuperare Cardiovasculară, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi).

Se evită, mai ales la început, eforturile de tip izometric (ex. haltere cu greutăţi mari, handbal etc.) şi activităţile de tip competiţional.

Antrenamentul aerobic este preferat în recuperarea cardiacă. Pentru a fi eficient, se indică şedinţe de cel puţin 30 min de 3-5 ori săptămânal, cu o durată a efortului totală de minim 2,5 ore/săptămână, ideal 3-4 ore/săptămână. La persoane neantrenate, primele şedinţe vor fi de 5-1 O min, cu creştere treptată la 30 minute. Se recomandă zilnic activităţi de intensitate mică, precum mersul pe jos pe teren drept6.

culare, a osteoporozei, a tulburărilor de echilibru. Efortul de rezistenţă corect dozat şi supravegheat nu determină creşteri necontrolate de tensiune arterială (determinate de manevra Valsalva în cursul unui efort izometric intens)6. Este indicat în fazele II şi III, adăugat la efortul aerobic, la pacienţii cu toleranţă bună la efort şi cu funcţie ventriculară stângă păstrată. Pacientul va începe antrenamentul la intensitate mică, iar sarcina va fi crescută gradat.

Tipul de antrenament poate fi continuu sau intermitent. *Antrenamentul de tip continuu* este cel mai recomandat şi constă din menţi-

nerea, pe durata exerciţiului propriu-zis, a frecvenţei ţintă (Figura 1). *Antrenamentul pe intervale* alternează efortul intens cu durata de 1-2 min cu perioade de efort uşor de 1-2 min şi se recomandă la cei neantrenaţi şi în insuficienţa cardiacă[3], 6 (Figura 2).

Individualizarea programului este obligatorie, în funcţie de vârstă, sex, grad de condiţionare fizică, preferinţele pacientului. Programul este bine să fie variat, pentru a creşte aderenţa. Odată cu adaptarea la efort se creşte treptat intensitatea sa cu scopul de a menţine o frecvenţă de antrenament constantă, la niveluri de efort mai ridicate.

lare largi. Durata efortului este de 5-1 O min pe fiecare aparat, cu pauze de 1 minut între ele. *Revenirea* (5-1 O min) constă din exerciţii uşoare, de întindere musculară (stretching), cu scopul de a realiza o adaptare treptată a circulaţiei după efort[3], 6.

Fazele recuperării cardiovasculare

Recuperarea pacienţilor cardiaci este împărţită clasic în trei faze[3], 6 (Tabelul 7).

Faza 1 (primele două săptămâni): se adresează pacienţilor cu sindrom coronarian acut aflaţi în unitatea de terapie intensivă. Recuperarea se începe de îndată ce condiţia clinică a pacientului este stabilă, după evalurea clinică şi excluderea contraindicaţiilor.

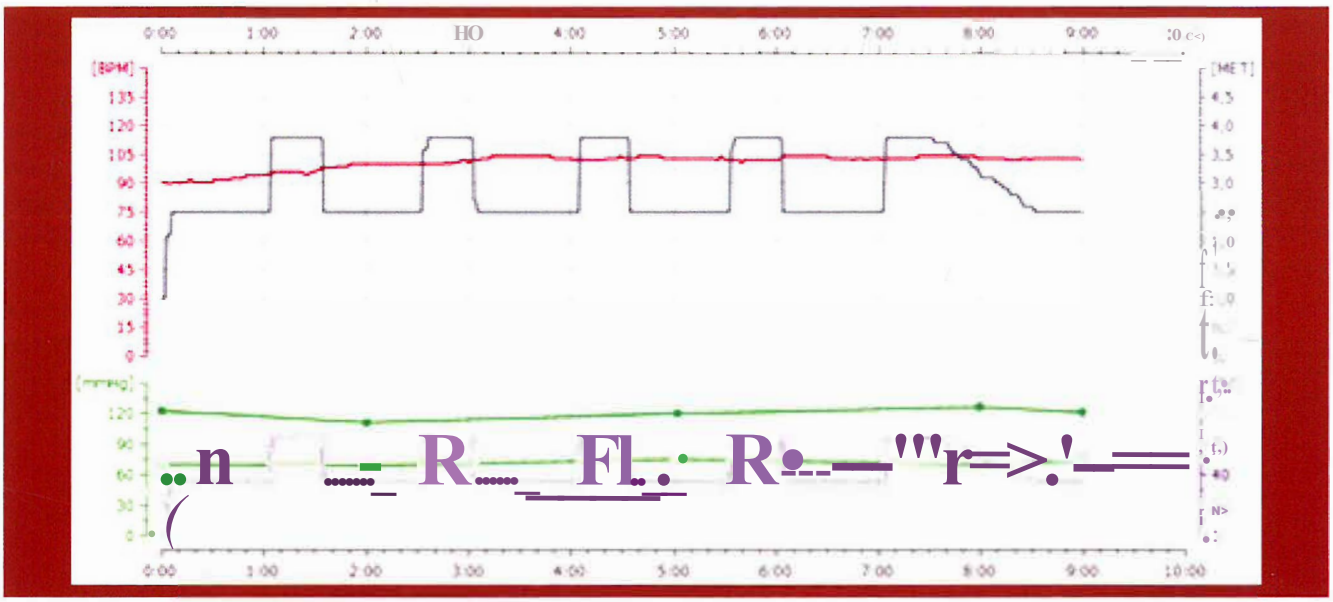


Figura 2. - Antrenament pe intervale la un pacient de 63 ani, cu infarct infero-postero-lateral vechi de 3 Juni, complicat cu insuficienţă cardiacă clasa a III-a, cu sindrom congestiv remis sub medicaţie. Intervale de efort de 65 W 30 sec alternând cu efort uşor 35 W 60 sec (Colecţia Clinicii Recuperare Cardiovasculară, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi).

Structura şedinţei de antrenament. Încălzirea (5-1 O min) este obligatorie şi constă din exerciţii respiratorii şi de mobilitate articulară. *Antrenamentul propriu-zis* are ca scop exerciţiul la frecvenţa cardiacă ţintă. Intensitatea se creşte treptat prin antrenament de tip continuu sau intermitent (în raport cu indicaţiile) prin exerciţii izotonice, care implică grupe muscu-

Faza a II-a (săptămâna 3-16) se adresează pacienţilor după sindrom cronarian acut, PCA sau by-pass aorto-coronarian, intervenţie chirurgicală cardiacă sau pacienţilor cu boală coronariană cronică stabilă. Are în centru activitatea fizică cu scopul de a realiza recuperarea capacităţii fizice la un nivel cât mai apropiat de cel dinaintea apariţiei bolii. La aceas-

TABELUL 7. **Fazele recuperării cardiace** (modificat după[3], 6)

	Faza I	Faza Ii	Faza III
DURATA	Săptămâna 0-2	Săptămâna 3-10 (12)	După săptămâna 12, timp nedefinit
LOCUL	Terapie intensivă: 3-5 zile Post-terapie intensivă: 7-10 zile	Centru de recuperare Ambulator instituţionalizat	Individual În grup
OBIECTIVE	Prevenirea efectelor decondiţionării şi repausului	Recuperarea capacităţii anterioare	Realizarea şi menţinerea celui mai bun nivel posibil, prevenţie terţiară
MODALITĂŢI	Kinetoterapie activă, mers, gimnastică respiratorie	Exerciţiu fizic, mers, înot etc.	Sport de rezistenţă şi alte activităţi sportive

ta se adaugă măsuri de renunţare la fumat, recomandări de dietă, scădere ponderală, terapie psihologică şi comportamentală. Locul de desfăşurare a fazei a doua este centrul specializat de recuperare cardiacă, ambulator instituţionalizat sau domiciliu.

Faza a fli-a are ca scop menţinerea efectelor obţinute în faza precedentă prin exerciţiu fizic regulat şi a unui stil de viaţă sănătos, cu scopul prevenirii apariţiei altor complicaţii cardiovasculare.

RECUPERAREA BOLNAVILOR CU CARDIOPATIE ISCHEMICĂ

Istoric vorbind, recuperarea cardiovasculară a început cu *recuperarea bolnavilor cu infarct miocardic,* în urmă cu peste 70 de ani, înaintea erei trombolizei. Scopul era de a reduce efectele negative ale repausului prelungit la pat, precum şi recuperarea pe cât posibil a capacităţii funcţionale. Introducerea tehnicilor de revascularizare miocardică a modificat radical prognosticul pacienţilor postinfarct prin reducerea spectaculoasă a masei miocardice afectate de necroză. Etapa de repaus la pat impusă de necesitatea cicatrizării zonei de infarct dispare, evitându-se decondiţionarea fizică. Astfel, în infarctul necomplicat cu angioplastie, faza I a recuperării este mult redusă, din ziua următoare procedurii pacientul putând efectua plimbări pe plan drept şi ulterior să urce scări în mod treptat, şi în 2-3 zile poate fi externat, cu recomandările de tratament medicamentos (statină, antiagregant plachetar, betablocant, inhibitor de sistem renină-angiotensină).

La aceşti pacienţi nu trebuie omise două aspecte: evidenţierea şi corecţia factorilor de risc şi includerea în faza II a recuperării cu scopul de a reveni la activităţile cotidiene anterioare, inclusiv de reîntoarcere la muncă. Pacientul cu infarct necomplicat cu angioplastie per primam va continua în primele două săptămâni la domiciliu programul de efort fizic moderat, după care, conform recomandărilor ghidurilor, va efectua un test de efort limitat de simptome şi va fi inclus în program de recuperare de faza n6, 15. Faza III a recuperării sau faza de menţinere va fi continuată pe termen lung, prin activităţile fizice învăţate în faza II, la domiciliu sau în centrele de recuperare.

La pacienţii cu infarct miocardic cu complicaţii, repausul va fi prelungit până la rezolvarea acestora, iar recuperarea va fi iniţiată ulterior, adaptată la condiţia clinică a pacientului.

Recuperarea pacienJilor cu boală coronariană stabilă. Aceasta se adresează bolnavilor cu capacitate de efort medie sau înaltă, deoarece pacienţii cu ischemie severă au indicaţie de revascularizare miocardică. Antrenamentul fizic are ca obiective creşterea pragului de apariţie a durerii anginoase, precum şi corecţia factorilor de risc cardiovascular frecvent prezenţi (hipertensiune arterială, obezita-

te, dislipidemie, diabet zaharat). Exerciţiul fizic ameliorează funcţia endotelială şi vasodilataţia mediată de flux, creşte nivelul de efort şi pragul anginos, iar pe termen lung scade riscul de complicaţii ischemice şi nevoia de revascularizare. Prescrierea antrenamentului va fi conform indicaţiilor generale, cu recomandarea ca frecvenţa maximă de efort să fie cu 10 bătăi sub pragul de apariţie a durerii anginoase sau sub frecvenţa cardiacă de apariţie a ischemiei pe ECG[6].

RECUPERAREA BOLNAVILOR CU ALTE AFECŢIUNI CARDIOVASCULARE

Recuperarea bolnavilor cu insuficienţă cardiacă16

Este o cucerire a ultimilor 30 de ani, în care s-a dovedit că bolnavul cu insuficienţă cardiacă poate să îşi prezerve un anumit nivel de capacitate de efort (de activitate fizică) şi în consecinţă şi de activitate profesională, în condiţiile în care el continuă să ducă o viaţă activă, bineînţeles în raport cu severitatea bolii cardiace de fond.

Beneficiile antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă. Sunt cele ale antrenamentului fizic în general la care se adaugă câteva elemente specifice (Figura 3).

Atunci când vorbim de recuperare în insuficienţa cardiacă, ne referim desigur la bolnavii fără sindrom congestiv.

Bolnavii cu tulburări de ritm severe, atât tahiaritmii, cât şi bradiaritmii, nu vor fi incluşi în programe de recuperare decât după rezolvarea acestora prin mijloacele medicamentoase sau intervenţionale (implantare de pacemaker, ablaţie etc.).

Trebuie menţionat că toate cele trei tipuri de insuficienţă cardiacă: cu fracţie de ejecţie scăzută sub 40%, cu fracţie de ejecţie moderat scăzută 40-50%, cât şi cei cu fracţie de ejecţie prezervată, sunt candidaţi pentru recuperarea fizică.

Evaluarea bolnavilor înaintea includerii în programe de recuperare. Desigur că bolnavul

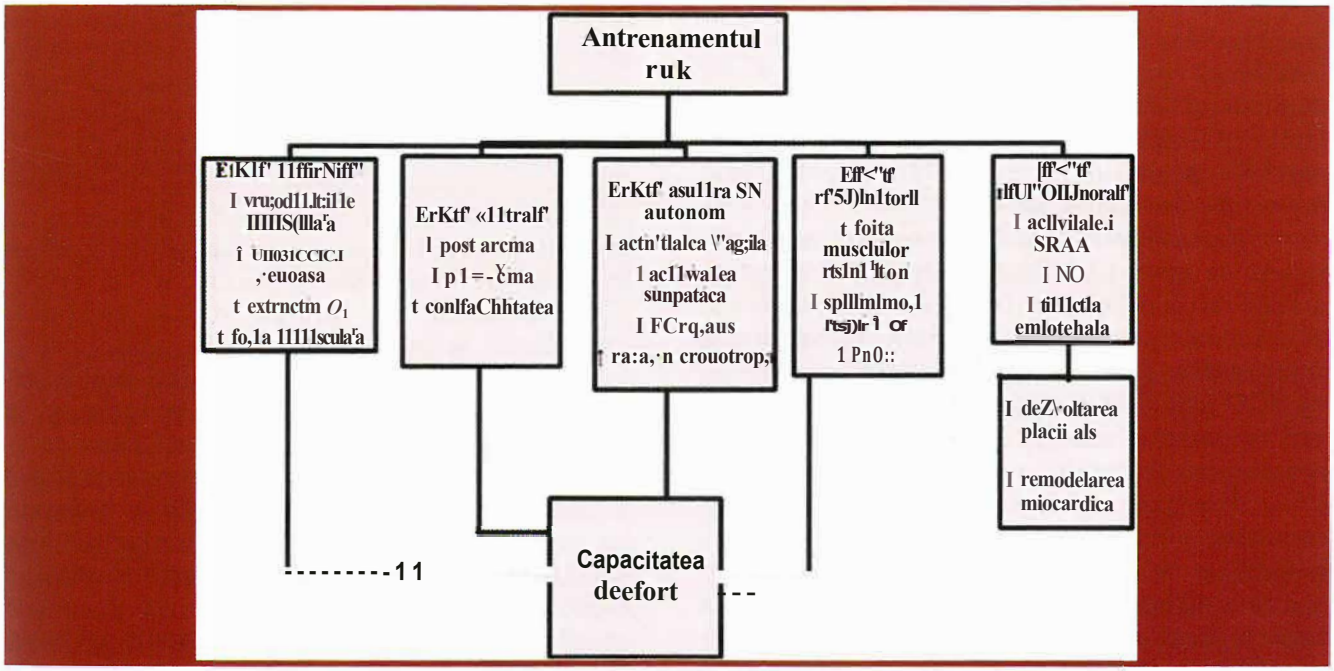


Figura 3. - Efectele benefice ale antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă (modificat după 16).

cu insuficienţă cardiacă, indiferent că ea a fost tratată ambulatoriu sau intraspitalicesc, este un bolnav evaluat din punct de vedere al bolii de bază şi din punct de vedere al performanţei cardiace printr-o serie de examinări, dintre care esenţiale sunt examenul clinic, peptidele natriuretice şi ecocardiografia. Înainte de includerea în programe de antrenament fizic, trebuie efectuată evaluarea capacităţii de efort. Testarea cardiopulmonară de efort este standardul de aur în evaluarea capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, deoarece el permite determinarea exactă a consumului maxim de oxigen (V02max) şi a pragului anaerob, parametri necesari în stabilirea intensităţii antrenamentului fizic. În situaţia în care nu este disponibil, se va efectua testul de efort limitat de simptome (la cicloergometru sau covor rulant) sau testul de mers 6 minute.

Modalităţi de recuperare. Recuperarea fizică a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă poate fi aplicată intraspitalicesc, ambulatoriu instituţionalizat sau la domiciliu. Desigur că iniţierea recuperării, având în vedere că durata ei este între trei şi şase luni, pentru a obţine creşterea capacităţii de efort, şi că ea trebuie continuată apoi indefinit pentru menţinerea rezultatelor, depinde pe de o parte de tabloul clinic al insuficienţei cardiace, iar pe de altă parte de posibilităţile existente şi de unităţile de recuperare disponibile.

- *Recuperarea intraspitalicească* pe o perioadă de două până la trei săptămâni se recomandă bolnavilor cu funcţie sistolică sever deteriorată, celor care prezintă tulburări de ritm severe şi/sau dispozitive implantabile de tip ICD sau CRT-D (P), deşi acestea din urmă nu reprezintă obligativitate absolută pentru recuperarea intraspitalicească.

- Cea mai benefică modalitate de recuperare este aceea în unităţi *ambulatorii instituţionalizate* în care există atât personal de specialitate (kinetoterapeut), cât şi posibilitatea supravegherii medicale (cardiolog), monitorizării ECG, în primele şedinţe sau atunci când este nevoie; sunt importanţi şi ceilalţi membri ai echipei de recuperare (psiholog, nutriţionist etc.).

- În sfârşit, *recuperarea la domiciliu* este o modalitate tot mai des folosită, pe de o parte pentru că numărul bolnavilor cu insuficienţă cardiacă este în continuă creştere, iar pe de altă parte pentru că deplasarea lor frecventă, aproape zilnică în centrele de recuperare este de multe ori imposibilă. Acest lucru este valabil mai ales în ţara noastră, în care numărul centrelor spitaliceşti şi de asistenţă instituţionalizată ambulatorie este redus, iar deplasarea bolnavilor cu mij Joace de transport în comun (bolnavul cu insuficienţă cardiacă nu poate de multe ori să conducă el însuşi) este dificilă.

Metodologia antrenamentului. Păstrând schema generală a antrenamentului fizic, aşa cum a fost descris anterior, metodologia recuperării la bolnavii cu insuficienţă cardiacă are câteva particularităţi care derivă din capacitatea de efort mult scăzută a acestora.

De aceea, se utilizează predominant mersul pe jos ca metodologie de antrenament, durata şedinţelor de antrenament fiind mai scurtă, intensitatea efortului fiind mai redusă, se preferă antrenamentul cu intervale, iar durata programului de recuperare de faza II durează 4-6 luni sau chiar peste. Este expusă în esenţă în Tabelul 8.

Complicaţiile antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă. O serie de studii au dovedit că, surprinzător, poate şi datorită atenţiei sporite care li se acordă, complicaţiile recuperării nu sunt mai frecvente la bolnavii cu insuficienţă cardiacă. Ne referim atât la complicaţiile de tip aritmic şi la morţile subite, cât şi la înrăutăţirea insuficienţei cardiace sau apariţia insuficienţei cardiace acute. De aceea, şi la această categorie de bolnavi, atunci când recuperarea se aplică după normele expuse mai sus şi în funcţie de capacitatea fizică a bolnavului şi de severitatea bolii de bază, singurul risc notabil este absenţa creşterii semnificative a capacităţii de efort.

Rezultatele recuperării constau în evitarea decondiţionării fizice progresive. Aceasta este cea mai importantă la bolnavii cu insuficienţă

TABELUL 8. Metodologia antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă

		Faza I	Faza Ii
Indicaţii		NYHA II-lV	NYHA 11-Ill
Frecventa		7x/săptămână (minim 5 x /săptămână)	7x/săptămână (minim 5x/săptămână)
Intensitate		- 50% VO_2max - 60-70% FCmaxT - FCr + 50% (FCmaxT - FCr)	- 60-70% VO_2max - 70-80% FCmaxT - FCr + 65-70% (FCmaxT - FCr)
Tipuri de efort	**Izotonic**	Exerciţii fizice Mers pe jos 2-3 km/h	Exerciţii fizice Mers pe jos 3-4 km/h, mers rapid sau jogging* Bicicleta ergometrică Sporturi de agrement
	Izometric	-	Exerciţii fizice (întindere musculară) Greutăţi 2-4 kg
Durata		15-30 min/zi Divizat în 2-3 reprize	30-60 min/zi Divizat în 1-2 repnze
Modalitiţi de antrenament		Cu intervale - 10-15 sec, cu 30-60 sec pauză - 30-60 sec, cu 1-2 min pauză	Cu intervale ± continuu

* Mers 3-4 km/h, 3-4 min, mers rapid (5-6 km/h) sau jogging (7-8 km/h, 25 m), relaxare 1-2 min VO_2max = consumul maxim de oxigen; FCmaxT = frecvenţa cardiacă maximă la testul de efort; FCr = frecvenţa cardiacă de repaus.

cardiacă severă, îndeosebi clasa NYHA IV. La bolnavii în clasele **NYHA** II şi III, după 3-6 luni de antrenament, se obţine o creştere cu 25-30% a capacităţii de efort amintită anterior. Creşterea este, în valoare absolută, mai mică decât la alte categorii de cardiaci, dar foarte importantă pentru că permite de multe ori o viaţă acceptabilă, personală, socială şi uneori chiar profesională (de regulă, cu timp parţial de muncă) a bolnavilor, care pot astfel să se întreţină şi din punct de vedere financiar.

Recuperarea bolnavilor cu dispozitive imp/antabite[1?, 18

Aceşti bolnavi sunt reprezentaţi în principal de purtătorii de stimulatoare cardiace (pacemakere), de defibrilatoare şi de un tip special de pacemakere, care realizează stimulare atrio-biventriculară, purtând denumirea de resincronizare cardiacă. Ultimele pot fi combinate şi cu defibrilatoarele şi poartă denumirea de CRT-D ("cardiac resynchronization therapy-defibrillator").

Cu toate că bolnavii cu dispozitive implantabile asociază boli cardiace severe, s-a demonstrat că recuperarea prin antrenament fizic nu dăunează ci, dimpotrivă, este benefică şi la aceste categorii de pacienţi.

Purtătorii de pacemakere. Dacă iniţial, atâta timp cât dominau pacemakerele ventriculare, atriale sau biventriculare cu rată fixă, prestarea efortului peste o anumită limită nu putea fi efectuată datorită imposibilităţii creşterii frecvenţei cardiace, utilizarea noilor stimulatoare de tip DDD, DDDR sau de tip VVIR sau AATR, care permit pe parcursul prestării efortului creşterea frecvenţei cardiace, în paralel cu intensitatea acestuia până la o frecvenţă de I00-120/minut, fac ca antrenamentul fizic să nu mai fie contraindicat, ci din contră recomandat marii majorităţi a bolnavilor purtători de pacemakere.

Purtătorii de /CD sau CRT-P (CRT-D}. Purtătorii de defibrilatoare cardiace sunt fie bolnavi cu insuficienţă cardiacă sistolică şi fracţie de ejecţie mult scăzută (sub 30-35%), caz în care implantarea s-a realizat pentru prevenţie primară, fie sunt bolnavi care prezintă tulburări de ritm ameninţătoare pentru viaţă (tahicardie ventriculară recidivantă, tahicardie ventriculară fără puls sau fibrilaţie ventriculară resuscitată, caz în care implantarea se efectuează pentru prevenţia secundară a acestor tulburări de ritm). Purtătorii de CRT-P sau CRT-D sunt, de asemenea, bolnavi cu insufi-

cienţă cardiacă sistolică severă cu sau fără tulburări de ritm asociate.

Clasic, aceşti bolnavi erau excluşi de la antrenamentul fizic pe de o parte datorită riscului apariţiei tulburărilor de ritm, iar pe de altă parte datorită riscului dispariţiei resincronizării în efort. La ora actuală, se consideră că şi acestor bolnavi li se poate recomanda recuperarea, cu atât mai mult cu cât ei sunt bolnavi decondiţionaţi la care menţinerea sau creş-terea capacităţii de efort este absolut necesară.

Desigur, înainte de includerea lor în programe de recuperare, trebuie făcute două lucruri. Primul este reprezentat de monitorizarea Holter a bolnavilor cel puţin 24 de ore pentru a stabili dacă sub tratament prezintă sau nu tulburări de ritm ventriculare severe sau supraventriculare cu ritm cardiac înalt care ar putea compromite sau contraindica antrenamentul fizic. Monitorizarea arată, în cazul bolnavilor cu CRT, şi perioadele de timp în care bolnavul nu este resincronizat. De altfel, stabilirea procentuală a resincronizării pe 24 de ore se poate face şi cu programatoarele actuale.

În al doilea rând, testul de efort clasic sau cardiopulmonar este obligatoriu pentru a arăta aceleaşi două lucruri: că nu există în repaus sau efort tulburări de ritm ameninţătoare pentru viaţă şi că pe parcursul efortului nu se pierde resincronizarea.

Obligatoriu, recuperarea acestor bolnavi trebuie să se desfăşoare într-un centru spitalicesc în primele 1-2 săptămâni, iar în cazul când acestea nu sunt disponibile, ambulatoriu instituţionalizat. Bolnavii vor fi monitorizaţi pe parcursul şedinţelor de antrenament pentru a stabili absenţa tulburărilor de ritm şi menţinerea resincronizării.

În cazul în care aceste măsuri sunt respectate şi în cazul în care resincronizarea este reprogramată în aşa fel încât să fie menţinută şi la frecvenţe cardiace mai înalte de antrenament, bolnavii tolerează bine antrenamentul fizic şi obţin rezultate asemănătoare procentual cu cei care nu sunt încadraţi în această categorie.

O ultimă deosebire majoră faţă de recuperarea obişnuită este *durata acesteia.* Dacă rezultatele în antrenamentul fizic al bolnavilor cu pacemakere se obţin într-o perioadă de 8-12 săptămâni, la bolnavii purtători de ICD CRT-P sau CRT-D, de regulă cu insuficienţă cardiacă, 12 săptămâni reprezintă un minimum necesar pentru creşterea capacităţii de efort, dar durata acesteia se extinde de multe ori până la 6 luni.

Recuperarea după chirurgia cardiacăl9, 20.

Reprezintă una dintre cele mai importante indicaţii ale antrenamentului fizic. Se recomandă practic după toate intervenţiile chirurgicale pe cord, indiferent că este vorba de bypasul aortocoronarian, de protezare valvulară sau de rezolvarea unei pericardite constrictive sau a unei cardiopatii congenitale. În ultimul caz este vorba, desigur, de recuperarea pacienţilor de vârstă mică (copii). Chirurgia cardiacă reprezintă aproape singura împrejurare în care *faza I* a recuperării îşi păstrează şi se desfăşoară după metodologia sa iniţială. Imediat postoperator, în secţia de terapie intensivă şi apoi în secţia de spital, bolnavul trebuie asistat de către kinetoterapeut şi maseur pentru evitarea, prin mişcări pasive şi active ale membrelor inferioare, a trombozelor venoase profunde şi tromboembolismului pulmonar şi pentru ameliorarea prin exerciţii de respiraţie a dinamicii ventilatorii.

Se cunoaşte că, în primele zile postoperator, prognosticul bolnavului este determinat în mare parte de statusul respirator şi că bolnavii obezi, cu stază pulmonară importantă, cu mişcări respiratorii superficiale sunt supuşi riscului infecţiilor respiratorii, cu evoluţie adesea nefavorabilă.

De aceea, în faza I postoperator se realizează pe de o parte gimnastică respiratorie, iar pe de altă parte iniţial mobilizare pasivă şi, începând după 24 de ore, mobilizare activă în pat, cu reluarea la 24-48 de ore a ortostatismului şi mobilizării precoce, sub supravegherea kinetoterapeutului sau, în absenţa acestuia, a asistentei medicale. Aceştia vor controla

frecvenţa cardiacă şi, dacă este posibil, un traseu de monitorizare electrocardiografică, la fel ca şi tensiunea arterială pe parcursul primilor paşi pe care îi face bolnavul în cameră, în aşa fel încât în 1-2 zile să poată umbla liber prin cameră şi să îşi efectueze toaleta singur.

În următoarele zile, bolnavul va fi mobilizat pe coridor pentru ca la 5-7 zile să fie externat sau transferat într-o secţie de recuperare a cardiacilor, în care să continue recuperarea de fază I şi să poată fi externat cu o capacitate de efort care să îi asigure autoîngrijirea şi reîntoarcerea, deocamdată, în familie. Ca o particularitate pentru bolnavul chirurgical, exerciţiile fizice, cu excepţia celor respiratorii, vor fi amânate până la consolidarea plăgii operatorii. Desigur, fac excepţie operaţiile minim invazive cum este by-pasul de interventriculară anterioară, pe cord bătând sau cele minim invazive cu rezecţie sternală parţială, în care mişcările toracice prin exerciţii fizice pot fi reluate mai devreme.

Întotdeauna după externarea din spital, în cazul în care bolnavul este lăsat la domiciliu, urmează o perioadă intermediară de câteva săptămâni (între 3 şi 6 săptămâni) în funcţie de consolidarea plăgii postoperatorii sternale. În această perioadă, bolnavul va efectua în continuare exerciţii respiratorii şi mers progresiv pe jos cu viteză crescândă până la câţiva kilometri pe zi şi până la 15-30 de minute pe zi şi va încerca să se integreze activ, dar nu intempestiv, în viaţa familială.

După perioada de consolidare a plăgii, se indică testarea de efort limitată de simptome, pentru evaluarea capacităţii de efort a bolnavului şi includerea sa' în program de recuperare, fie în ambulator, după intervenţii necomplicate, fie în centre de recuperare (recuperare rezidenţială), dacă intervenţiile au fost complexe.

Faza a II-a şi a III-a a recuperării este similară cu cea aplicată bolnavilor cu cardiopatie ischemică, dar la bolnavii cu proteze valvulare şi, mai ales, cu proteze valvulare mecanice care devin dependenţi de tratament anticoagulant cronic, pe parcursul recuperării sau chiar în fazele avansate ale acesteia se vor evita acele exerciţii fizice sau acele jocuri (de ex. cu mingea) care le pot produce leziuni hemoragipare cutanate (hematoame, echimoze), caz în care bolnavii vor deveni reticenţi faţă de prestarea în continuare a antrenamentului şi a activităţii fizice.

O categorie aparte este reprezentată de *bolnavii posttransplant cardiac,* deosebit de rari în ţara noastră. La aceştia, recuperarea este obligatorie, dar ea este prelungită, similară cu cea din in uficienţa cardiacă, chiar dacă inima transplantată are o performanţă normală, deoarece este vorba de inimi denervate. Aceste mimi denervate se adaptează la efort cvasiexclusiv pe cale umorală şi de aceea adaptarea este mai lentă, perioada de încălzire este mai îndelungată, nivelul efortului este mai redus. De altfel, şi capacitatea de efort maximală care poate fi obţinută este mai redusă comparativ cu indivizii care suferă alte tipuri de intervenţii chirurgicale.

Alte categorii de pacienfi cu afecţiuni cardiovasculare cu indica/ie de recuperare

Recuperarea bolnavilor au arteriopatii periferice. Este luată în considerare tot mai mult, în prezenţa claudicaţiei intermitente pentru care medicaţia actuală este puţin eficientă, iar revascularizarea intervenţională sau chirurgicală nu sunt întotdeauna necesare. Constă îndeosebi în mers pe jos, cu viteze şi la distanţe dependente de severitatea claudicaţiei intermitente.

Recuperarea la femei[18, 21]. Este similară cu cea indicată bărbaţilor, ţinând cont însă de capacitatea de efort şi masa musculară mai scăzute, de impactul psihologic mai mare al bolii şi de aderenţa mai redusă la programele de recuperare.

Recuperarea la vârstnici[18]. Este utilă şi indicată, dar se va ţine cont de comorbidităţile frecvente, îndeosebi patologie osteoarticulară, care fac dificilă includerea lor în progra-

me obişnuite de recuperare. Intensitatea efortului va fi scăzută. Se va recurge la modalităţi de recuperare compatibile cu patologia asociată, se va utiliza antrenamentul cu intervale, dar se va creşte frecvenţa şedinţelor de recuperare pentru obţinerea unor rezultate optimale. Durata recuperării va fi de 12-24 săptămâni.

CONTROLUL FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

Reprezintă parte integrantă a recuperării şi prevenţiei secundare şi include următoarele[22, 23]:

- oprirea fumatului;
- sfatul dietetic (limitarea aportului caloric, a excesului de sare, de grăsimi saturate şi de tip trans, de hidrocarbonate cu index glicemie mare, încurajarea consumului de legume, fructe, vegetale şi fibre);
- controlul greutăţii (prin controlul dietei şi activitate fizică);
- controlul lipidic conform ţintelor din ghiduri;
- monitorizarea şi controlul tensiunii arteriale;
- controlul diabetului zaharat.

REABILITAREA PSIHOLOGICĂ ŞI PROFESIONALĂ

Majoritatea insucceselor în recuperarea cardiovasculară sunt cauzate de probleme de natură psihologică. Evaluarea consecinţelor psihologice ale bolilor cardiace este esenţială în abordarea corectă a bolnavului. *Anxietatea, depresia, negarea, ostilitatea* sunt tipurile de reacţie care pot coexista la pacienţi şi care pot fi evaluate prin testare psihologică[24].

Impactul psihologic al bolii cardiace, precum şi eficacitatea măsurilor de recuperare cardiovasculară se pot cuantifica cu ajutorul *chestionarelor de calitate a vieJii,* foarte larg utilizate. Şedinţele de antrenament în sine constituie un element de bază în recuperarea psihologică, readaptarea fizică crescând încrederea în forţele proprii, prin diminuarea depresiei şi anxietăţii. Pacientul va fi informat clar şi sistematic asupra măsurilor terapeutice care au rolul de a ameliora starea clinică[24].

Unul din scopurile principale ale recuperării cardiace este *reluarea activităJii*[6]. În ultimii 20 de ani, ca urmare a revascularizării precoce intervenţionale în sindroamele coronariene acute, reluarea activităţii profesionale se poate face mai rapid, dar pacienţii necesită includere în programe de recuperare şi prevenţie secundară pentru îmbunătăţirea riscului cardiovascular pe termen lung.

Reluarea lucrului după un infarct este determinată de *factori medicali* (vârsta, sexul, educaţia, severitatea infarctului, disfuncţia ventriculară stângă, capacitatea redusă de efort), *psihosociali* (anxietatea şi depresia postinfarct, stresul la locul de muncă, motivaţia de a relua lucrul, percepţia pacientului asupra severităţii bolii) şi *economici* (asigurările de sănătate, cerinţele de la locul de muncă). S-a demonstrat că factorii medicali au un rol minor în probabilitatea de revenire la lucru comparativ cu ceilalţi factori. Aici intervine rolul echipei de recuperare, care evaluează subiectul şi elaborează programul de recuperare, inclusiv prin antrenament fizic, pentru a răspunde solicitărilor profesiona]e[6].

RECUPERAREA CARDIOVASCULARĂ - LIMITE

Principala problemă a reabilitării cardiovasculare prin exerciţiu fizic este subutilizarea ei, adică *lipsa recomandării pentru pacienJii eligibili.* Numai 25-30% din bărbaţii şi 11-20% din femeile cu indicaţie de recuperare cardiovasculară participă în asemenea programe în SUA[25]. În Europa, un raport publicat în 20102[6] a evidenţiat că mai puţin de jumătate

din pacienţii eligibili beneficiază de pe urma programelor de recuperare, cu diferenţe mari între ţări, ca şi în interiorul fiecărei ţări. Cauzele de neincludere în programele de recuperare sunt:

- Lipsa formulării indicaţiei de recuperare de către medici;
- Bariere legate de pacient (refuz, depresie, izolare, venituri reduse, lipsa suportului familial, lipsa mijloacelor de transport);
- Bariere legate de sistem (asigurări sociale, absenţa programelor de recuperare, infrastructură de transport deficitară).

Aderenţa pe termen lung este principalul factor în succesul programelor de recuperare. Din păcate, rata abandonului este destul de mare, de până la 87%, cu o medie de 50%. Principalele cauze de renunţare sunt factorii psihosociali, fumatul, ocupaţiile sedentare[19].

BIBLIOGRAFIE

I. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries: report of a WHO Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1993; 831: 1-122.
2. Mathes P. From Exercise Training to Comprehensive Cardiac Rehabilitation. In Perk J, Mathes P, Gohlke H et al. Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Ed Springer-Verlag London 2007: 3-8.
3. Mitu F, Mitu M. Recuperarea în bolile cardiovasculare. În Apetrei E. Cardiologie Clinică. Ed Med Callisto 2015: 1156-1174.
4. Myers J. Beyond ST-segment displacement: newer diagnostic and prognostic markers from the exercise test. Am J Med Sports 2003; 5: 332-336.
5. Zdrenghea D., Branea I. Recuperarea bolnavilor cardiovasculari. Ed. Clusium Cluj-Napoca 1995.
6. Dalai HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac Rehabilitation. BMJ 2015; 351: h5000.
7. Pop D, Zdrenghea D. Indicaţiile recuperării cardiovasculare. În Zdrenghea D. Recuperare şi prevenţie cardiovasculară. Ed Clusium Cluj-Napoca 2008: 1-16.
8. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention în the clinica! management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardio! 2015; 21: 664-681.
9. Mitu F. Performanţa ventriculară stângă - ghid şi ţintă pentru recuperarea cardiacă. În Zdrenghea D. Recuperare şi prevenţie cardiovasculară. Ed Clusium Cluj-Napoca 2008: 93-116.
IO. daSilva AKH, Barbosa MP, Bernardo AF, et al. Cardiac risk stratification în cardiac rehabilitation programs: A review of protocols. Rev Bras Cir Cardiovasc 2014; 29: 255-265.
11. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement from the Council on Clinica! Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention), and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation 2003; 107: 3019-3116.
12. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM et al. Aerobic exercise assessment and prescripition în cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association for Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardio! 2013; 20: 442-467.
13. Zdrenghea D, Predescu D. Recuperarea fizică a bolnavilor cu cardiopatie ischemică. În Zdrenghea D. Cardiopatia ischemică. Ed Clusium Cluj-Napoca 1988: 485-502.
14. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018; 39: 119-177.
15. Zdrenghea D, Pop D. Recuperarea în Insuficienţa Cardiacă. În Chioncel O. (sub red). Insuficienţa cardiacă. Ed Edna Bucureşti 2017: 48-52.
16. Zdrenghea D, Pop D, Guşetu G. The rehabilitation in cardiac resynchronization therapy. În

Niebauer J (ed). Cardiac Rehabilitation Manual. London Springer second edition 2017: 245-256.
17. Pop D, Zdrenghea D, Roşu R, Guşetu G, Mureşan L, Cismaru G, Caloian B, Comşa H. Recuperare cardiovasculară. Manual pentru studenţii de la Programul de studiu Balneofiziokinetoterapie şi Recuperare Medicală. Editura Medicală Universitară Iuliu Haţieganu Cluj-Napoca 2016: 75-102.
18. Gaiţă D, Zdrenghea D. Recuperarea după chirurgia cardiacă - încă clasică? În Zdrenghea D (sub. Red). Prevenţie şi recuperare cardiovasculară. Ed Clusium Cluj-Napoca 2008: 205-216.
19. Thomson PD, Baggish AL. Exercise-Based Comprehensive Cardiac Rehabilitation. În Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G. Braunwald. În Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11 th edition. Elsevier. 2018: 1046-1051.
20. Zdrenghea D, Pop D. Angina pectoris. ln Cardiac Rehabilitation manual. În Niebauer J. (ed), London: Springer second edition. 2017: 137-152.
21. Gherasim D. Prevenţia bolilor cardiovasculare. În Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Ed Academiei Române Bucureşti 2017: 219-238.
22. Piepoli MF, Hoes AV, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular prevention in clinica! practice. Eur Heart J 2016; doi: IO.I093/eurheartj/ehw I06.
23. Kikeli P. Factorul psihosocial în prevenirea şi recuperarea bolilor cardiovasculare. În Zdrenghea D. Recuperare şi prevenţie cardiovasculară. Ed Clusium Cluj-Napoca 2008: 273-305.
24. Thompson PD. Exercise-based, comprehensive cardiac rehabilitation. In Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed Elsevier Saunders Philadelphia 2012: 1036-104 l.
25. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results f'om the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17: 410-418.

CAPITOLUL

51 Epidemiologia bolilor cardiovasculare

Epidemiologia bolilor cardiovasculare 1016
Terminologie 1016
Tipuri de studii epidemiologice 1016
Determinanţii şi tranziţia epidemiologică a bolilor cardiovasculare 1017
Clasificarea Băncii Mondiale 1018
Cuantificarea poverii bolilor cardiovasculare 1019
Situaţia epidemiologică a bolilor cardiovasculare în Europa 1020
Situaţia epidemiologică a bolilor cardiovasculare în România 1020
Bibliografie 1025

Epidemiologia a fost iniţial ramura medicinei ce se ocupa cu studiul epidemiilor. În prezent, prin cooperări multidisciplinare, se ocupă cu stabilirea factorilor de risc pentru sănătate, a mijloacelor şi metodelor de neutralizare a acţiunii lor asupra grupurilor populaţionale cu risc crescut, cu depistarea stărilor de boală şi cu realizarea programelor de protecţie globală a sănătăţii umane. Acest termen nu se referă doar la bolile transmisibile, ci şi la totalitatea fenomenelor ce determină starea de sănătate a populaţiei [1].

Epidemiologia reprezintă piatra de temelie a sănătăţii publice, ea influenţează deciziile politice şi practica bazată pe dovezi prin identificarea factorilor de risc, având drept scop medicina preventivă[2].

Epidemiologia studiază determinanţii bolilor în populaţii diferite, precum şi rezultatele serviciilor medicale în controlul problemelor de sănătate. Pentru a identifica determinanţii bolilor este nevoie de *frecvenfă* şi *distribufie,* pentru a testa o ipoteză epidemiologică. Distribuţia bolii arată cine face boala într-o populaţie, când şi unde anume, iar frecvenţa acesteia este cuantificată prin incidenţă şi prevalenţă.

Ariile majore ale studiului epidemiologic includ: cauzalitatea bolilor, transmiterea, investigarea epidemiilor, supravegherea bolii, screeningul, biomonitorizarea şi compararea efectelor tratamentului prin studii clinice. Epidemiologii ajută prin alegerea design-ului studiilor, colectarea şi analiza datelor, interpretarea şi diseminarea rezultatelor. Ei se bazează şi pe alte discipline, precum *biologia,* pentru o mai bună înţelegere a procesului bolii, *statistica,* pentru utilizarea eficientă a datelor şi concluzionarea corectă, *ştiinţele sociale* şi *ingineria,* pentru evaluarea contextului şi a expunerilor.

Epidemiologia studiază şi *repartiţia bolilor pe zone geografice.* Pentru producerea unor boli sunt necesari o serie de factori epidemiologici consideraţi principali (microorganismul, macroorganismul, mediul exterior) şi o serie de factori secundari (climatici, sociali). *TranziJia epidemiologică* constituie procesul care descrie modificările majore apărute în ponderea cau-

zelor de morbiditate şi mortalitate prin boli acute şi cronice de-a lungul timpului[2], 3_ Pe parcursul acestui proces, care nu se desfăşoară însă într-un mod simultan în diversele regiuni geografice ale lumii, se produce o reducere a impactului mortalităţii prin boli transmisibile (în special infecţii) şi a celor carenţiale, concomitent cu o creştere a ratei morbidităţii şi mortalităţii prin boli netransmisibile, degenerative (în special BCV şi cancerul). Cauzele acestei tranziţii sunt industrializarea, urbanizarea, descoperirea şi dezvoltarea antibioticelor, ameliorarea condiţiilor de trai, modificarea stilului de viaţă. Astfel, în acest moment, la scară mondială, se constată o creştere alarmantă a poverii BCV din punct de vedere medical, social şi economic şi implicit o preocupare maximă pentru politicile sanitare de reducere a factorilor de risc cardiovascular[2].

EPIDEMIOLOGIA BOLILOR CARDIOVASCULARE

TERMINOLOGIE

• *Factor de risc:* orice condiţie care se asociază cu apariţia unei anumite boli cu o frecvenţă superioară celei aşteptate.

• *Factor de protecfie:* condiţia care, prin existenţa ei, menţine starea de sănătate a unei populaţii (ex. factor comportamental, factor de mediu, medicament, vaccin etc.).

• *Risc:* probabilitatea apariţiei bolii în prezenţa sau absenţa factorilor de risc.

• *Popula/ia la risc:* populaţia susceptibilă de a dezvolta o anumită boală.

• *Riscul relativ (RR):* raportul dintre riscul bolii la expuşi şi riscul bolii la neexpuşi, acesta reprezentând principalul parametru de cuantificare a forţei asocierii epidemiologice. Conform Ghidului European de Prevenţie a Bolilor Cardiovasculare (BCV), cuantificarea riscului relativ de a dezvolta o afecţiune CV în următorii 10 ani se poate aprecia utilizând diagramele SCORE, întrucât acest sistem se bazează pe date obţinute din studii ce au inclus un număr mare de subiecţi reprezentativi din Europa[4].

• *Riscul populaţional atribuibil (RPA):* proporţia incidenţei unei boli care este atribuibilă expunerii într-o populaţie.

• *Mortalitate:* numărul de decese printr-o anumită boală raportat la populaţia ţintă într-o anumită perioadă (I an).

• *lncidenJa:* numărul de noi îmbolnăviri printr-o anumită boală ce apar într-o populaţie la risc pentru boală într-un interval de timp (I an).

• *Prevalenfa:* proporţia de indivizi dintr-o populaţie care au boala la un moment dat.

• *Rata de deces* printr-o anumită boală: contribuţia acestei boli la mortalitatea totală în populaţia ţintă.

TIPURI DE STUDII EPIDEMIOLOGICE

Medicina bazată pe dovezi susţine că trebuie să se bazeze pe studii, obiectivitate, meta-analize, integrând rezultatele epidemiologiei în clinică. Studiile epidemiologice se desfăşoară pe subiecţi umani şi se clasifică în **observaţionale** şi **experimentale.** La rândul lor, **studiile observaţionale** pot fi *descriptive* (cazuri raportate, serii de cazuri, studii ecologice, studii de prevalenţă) sau *analitice* (ecologice, transversale, caz-martor, cohortă). **Studiile experimentale** cuprind studiile randomizate, intervenţionale sau trialurile comunitare[5].

Studiile analitice cercetează relaţia dintre factorul de risc şi boală sau efectele acesteia (complicaţii, deces), evidenţiind, astfel, eventualele asocieri. Pentru acest tip de studii este necesar întotdeauna un grup martor (cohorta martor neexpusă sau grupul care nu a suferit efectul în studiile caz-martor). În urma acestor studii rezultă parametrii de cuantificare a forţei asocierii epidemiologice dintre factorii de risc sau de protecţie şi boală sau consecinţele ei.

Studiile de cohortă sunt realizate prospectiv, de cele mai multe ori. În acest tip de

studii sunt selectate două grupuri de indivizi, expuşi versus neexpuşi, urmărindu-se comparativ, la ambele grupuri, incidenţa bolii sau mortalitatea. Aceste studii au un rol *descriptiv,* urmărind incidenţa sau complicaţiile unei boli, şi un rol *analitic,* analizând asocierea dintre anumiţi factori de risc şi efecte[6].

Când factorul de risc este frecvent răspândit în populaţie, se realizează *studiul de cohortă de tip I,* în care sunt incluşi indivizi din populaţia generală la care va fi evaluată prezenţa/absenţa factorului de risc, pe baza căreia populaţia va fi împărţită în două cohorte, de expuşi şi de martori.

Când factorul de risc este rar, se realizează *studiul de cohortă de tip Ii,* deoarece expunerea afectează numai anumite categorii profesionale sau populaţionale.

Avantajele studiilor de cohortă includ măsurarea directă a incidenţei bolii la expuşi şi neexpuşi, posibilitatea aplicării când expunerea este rară şi a evaluării efectelor multiple ale unei singure expuneri.

Dezavantaje: studiile de cohortă nu pot fi folosite pentru bolile rare, sunt de lungă durată atunci când sunt realizate prospectiv, cu excepţia cazurilor când riscul este foarte mare şi factorul de risc acţionează rapid. Când sunt retrospective, necesită documente medicale de bună calitate[6].

Studiile caz-martor se bazează pe compararea subiecţilor ce au suferit un efect (pacienţi) cu martori sănătoşi (indivizi ce nu au suferit efectul) în privinţa factorilor de risc. Studiile caz-martor sunt retrospective, pacienţii fiind incluşi după ce au suferit efectul de interes.

Avantajele acestor tipuri de studii sunt reprezentate de faptul că sunt ieftine şi relativ rapide, comparativ cu studiile de cohortă; sunt optime pentru studiul bolilor rare; pot fi evaluaţi concomitent factori de risc multipli pentru o singură boală.

Dezavantajele acestor studii se referă la ineficienţa pentru studiul expunerilor rare şi la supraestimarea riscului relativ prin „odds ratio", direct proporţională cu prevalenţa bolii[6].

DETERMINANTU SI TRANZITIA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE

Bolile cardiovasculare (BCV) cuprind, într-un cadru larg, *bolile cerebrovasculare, boala cardiacă ischemică - BCI* (angina stabilă, sindroamele coronariene acute, decesul de cauză coronariană), *hipertensiunea arterială (HTA), insuficienţa cardiacă congestivă (JCC), boala vasculară periferică, valvulopatiile şi cardiopatiile congenitale.*

Epidemiologia BCV a luat naştere datorită necesităţii unei mai bune înţelegeri a patogenezei, etiologiei, istoriei naturale şi a mecanismelor care stau la baza BCV. Preocuparea pentru o mai bună abordare şi interpretare a studiilor intervenţionale au consolidat bazele cercetării epidemiologice în BCV.

Deşi prevalenţa BCV este în scădere în ţările dezvoltate, ea este în creştere în ţările în curs de dezvoltare, parţial datorită creşterii longevităţii, a urbanizării şi a modificării stilului de viaţă. Riscul apariţiei BCV se poate modifica cu migrarea indivizilor. De exemplu, populaţia japoneză are o rată scăzută a BCV, însă, după migrarea în Statele Unite ale Americii, riscul de a dezvolta patologie coronariană creşte progresiv, devenind similar cu cel al populaţiei americane.

BCV sunt responsabile anual de aproximativ 30% din decesele de pe glob, 80% dintre acestea având loc în zonele cu venit mic sau mediu. BCV constituie cauza principală de deces în fiecare zonă geografică, singura excepţie făcând-o Africa Subsahariană, unde bolile infecţioase sunt pe primul loc[7].

Creşterea progresivă a speranţei de viaţă concomitent cu modificările cauzelor de morbiditate şi mortalitate în lume, au condus la conceptul de *tranziţie epidemiologică* observată în secolul XX.

Se disting cinci etape ale tranziţiei epidemiologice:

I. *Stadiul molimilor şi foametei*

Se caracterizează prin predominanţa bolilor infecţioase şi a malnutriţiei ca şi cauze de

deces, cu o speranţă redusă de viaţă. Dintre cauzele de deces prin BCV, predomină valvulopatiile reumatismale, cardiomiopatiile carenţiale şi infecţioase, în timp ce cardiopatia ischemică (CI) reprezintă <I 0%.

2. *Stadiul de declin al pandemiilor*

Se caracterizează prin reducerea mortalităţii şi morbidităţii cauzate de infecţii, malnutriţie, afecţiuni perinatale şi creşterea proporţiei cauzelor de deces prin BCV. CI reprezintă 10-35% din mortalitatea cardiovasculară, alături de valvulopatiile reumatismale şi HTA.

3. *Stadiul de boli degenerative şi autodobândite*

Se caracterizează prin creşterea prevalenţei HTA şi a CI, a consumului de grăsimi, fumatului, reducerea activităţii fizice şi sporirea prevalenţei diabetului zaharat (DZ). BCV şi cancerul depăşesc cu mult cauzele infecţioase, carenţiale şi perinatale. Dintre BCV, CI şi accidentul vascular cerebral constituie 35-65%.

4. *Stadiul bolilor degenerative la vârstă înaintată*

BCV şi cancerul constituie cauza principală de deces. Reducerea mortalităţii în cazurile sindroamelor coronariene acute şi amânarea debutului evenimentelor primare datorită măsurilor de prevenţie (în primul rând prin controlul mai bun al HTA, DZ, dislipidemiilor) şi a celor terapeutice (laboratoare de cateterism, centre de chirurgie cardiovasculară) au condus la o creştere a prevalenţei CI în populaţie concomitent cu o reducere globală a mortalităţii prin BCV ajustată în funcţie de vârstă („paradoxul mortalitate/prevalenţă").

5. *Stadiul inactivităţii fizice şi a obezităţii*

Este posibilă o nouă perioadă de tranziţie, care poate începe iniţial în ţările cu venit mare. În pofida reducerii unor factori de risc, cum ar fi fumatul şi sedentarismul, creşterea prevalenţei HTA, DZ şi a dislipidemiilor determină o recrudescenţă a incidenţei BCI şi AYC2, [8]

Tranziţia epidemiologică a avut loc în paralel şi în interdependenţă cu alte fenomene tranziţionale pe plan economic, social, nutriţional şi demografic.

CLASIFICAREA BĂNCII MONDIALE

Prevalenţa şi mortalitatea prin BCV în ţările cu venit mediu şi mic, în care trăieşte 85% din populaţia lumii, va dicta tendinţa generală a impactului acestor boli în următoarele decenii. Clasificarea Băncii Mondiale se face în funcţie de venitul pe cap de locuitor şi de zona geografică în 7 zone (care au şi caracteristici epidemiologice distincte), ce pot fi grupate în două mari categorii:

A. *Ţări cu venit mare:*

- SUA, Australia, Ţările Europei de Vest - reprezintă circa *15%* din populaţia globului;

Caracteristici: ţări aflate în faza 4 sau 5 a tranziţiei epidemiologice, cu o rată a decesului prin BCV de circa 39% şi cea prin boli transmisibile de circa 7%.

B. *Ţările cu venit mediu sau scăzut,* reprezentând circa *85%* din populaţia globului şi cuprind:

- Zona Asiei de Est şi Pacifică (contribuţia decesului prin BCV - 30,6%);
- Zona Europei de Est şi Asia Centrală (contribuţia decesului prin BCV-58, 1%);
- Zona America Latină şi Zona Caraibelor (contribuţia decesului prin BCV - 27,8%);
- Zona Orientul Mijlociu şi Africa de Nord (contribuţia decesului prin BCV - 35%);
- Zona Asia de Sud - (contribuţia decesului prin BCV - 25,2%);
- Zona Africa Subsahariană (contribuţia decesului prin BCV-9,7%).

Caracteristici: variabilitate mare din punct de vedere al stadiului de tranziţie, majoritatea în stadiul 2 sau 3, dar şi cu regiuni în stadiul 1 (în special Asia de Sud, Africa Subsahariană)[7, 8]

Rata deceselor prin BCV este crescută în Europa de Est (59%) şi scăzută in Africa Subsahariană (12%). Rata mortalităţii de cauză CV este 38% în ţările cu venit crescut[9]. Începând din anul 200 I, mortalitatea prin BCV a devenit principala cauză de deces în ţările în curs de dezvoltare, situaţie care se constată încă din anii 1950 în ţările dezvoltate[8, 10].

CUANTIFICAREA POVERII BOLILOR CARDIOVASCULARE

În 1996, Harvard School of Public Health, Banca Mondială şi OMS au elaborat Proiectul „Povara Globală a Bolii" („Global Burden of Disease" - GBD Project) cu cea mai complexă bază de date privind cauzele de morbiditate şi mortalitate prin diverse afecţiuni, grupate în funcţie de sex, vârstă şi zonă geografică [11].

A fost introdus parametrul DALY - „disability adjusted life years", pentru cuantificarea poverii unei anumite boli în populaţie printr-o măsură metrică comună între morbiditate şi mortalitate. Pe lângă potenţialii ani de viaţă pierduţi prin moarte prematură, DALY include şi anii de viaţă „sănătoasă" pierduţi prin dizabilitate (parametru complex ce defineşte incapacitatea unui individ de a interacţiona corespunzător cu cerinţele societăţii în care trăieşte).

Astfel, DALY reprezintă suma dintre:

DALY = YLL + YLD, unde: YLL („years of life !ost") reprezintă anii potenţiali de viaţă pierduţi raportaţi la speranţa medie de viaţă într-o populaţie standard (referinţa Japonia, unde speranţa de viaţă este cea mai mare în acest moment) şi YLD („years lived with disability") - anii trăiţi cu dizabilitate.

Astfel, un DALY poate fi privit ca 1 an de viaţă sănătoasă pierdut. Valoarea DALY într-o anumită populaţie reprezintă dimensiunea poverii bolii respective în acea populaţie[2], [12, 13]. BCV sunt responsabile de 10% din DALY pierduţi în ţările cu venit mic şi mediu şi de 18% în cele cu venit ridicat.

Ratele brute ale estimărilor OMS pentru numărul de DALY care pot fi atribuite BCV în 2012 pentru ţările europene au fost cele mai ridicate în Ucraina. În cinci ţări, DALY a fost peste 150 la 1000 locuitori din cauza BCV: Ucraina, Rusia, Bulgaria, Belarus şi Letonia. Cinci ţări au acordat DALY cauzat de BCV <40/1000 persoane: Luxemburg, Cipru, Irlanda, Islanda şi Israel. Mai multe DALY au fost atribuite BCV şi BCI la bărbaţi decât la femei în aproape toate ţările, iar Tadjikistan este singura ţară în care femeile au DALY mai mari din cauza BCV decât bărbaţii. Nicio ţară nu a raportat mai mulţi DALY pentru BCI la femei comparativ cu bărbaţii.

În prezent, BCV sunt responsabile de 17,9 milioane de decese anual, adică 31 % din totalul deceselor. Se estimează o creştere progresivă a cauzei de deces prin BCV. de la 28% în 1990 la 33% în 2030. Odată cu creşterea populaţiei de la 5,2 miliarde locuitori în 1990 la peste 8 miliarde în 2030, va creşte şi povara prin BCV (Figura 1)2. Factorii declanşatori ai acestor afecţiuni sunt fumatul, alimentaţia nesănătoasă, sedentarismul şi abuzul de alcool. Acestea duc la apariţia hipertensiunii, hiperglicemiei şi supraponderalităţii sau obezităţii 1.

Prin Iniţiativa Global Hearts, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) sprijină guvernele din întreaga lume în intensificarea eforturilor pentru prevenţia şi controlul bolilor cardiovasculare prin intermediul a trei programe: MPOWER pentru controlul fumatului, SHAKE pentru reducerea consumului de sare şi HEARTS pentru îmbunătăţirea managementului BCV în medicina primară. Lansată în 2016, Iniţiativa Global Hearts a fost lansată în mai multe ţări. Personalul din domeniul sănătăţii este instruit pentru a furniza eficient măsuri testate şi accesibile pentru a proteja persoanele împotriva bolilor cardiovasculare şi pentru a le ajuta să se recupereze după un infarct miocardic sau un accident vascular cere-

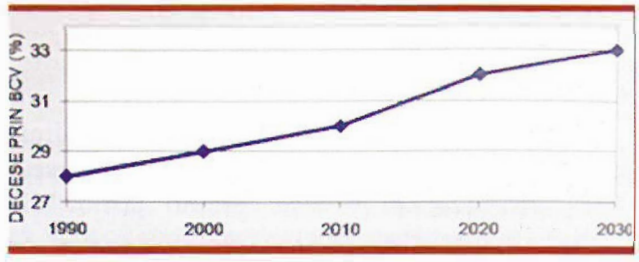


Figura 1. - Evoluţia procentului de decese de cauză cardiovasculară (conform OMS)2.

bral. O nouă inițiativă globală - Resolve to Save Lives - va da un impuls nou acestor eforturi [1].

SITUAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN EUROPA

Conform celor mai recente date disponibile, BCV produc peste 4 milioane de decese anual în Europa, reprezentând 45% din totalul deceselor. BCI și boala cerebrovasculară au fost cele mai frecvente cauze ale deceselor CV, reprezentând 1,8 milioane și, respectiv, 1 milion de decese. Numărul de decese provocate de BCV este mai mare la femei (2,2 milioane) decât la bărbați (1,8 milioane), el reprezentând 49% din totalul deceselor la femei și 40% din totalul deceselor la bărbați. Cu un număr similar de bărbați și femei care mor de BCI, aceste diferențe de sex apar din cauza unui număr mai mare de femei care mor din cauza bolilor cerebrovasculare și a altor boli cardiovasculare [14].

În cazul țărilor Europei de Vest, tendința mortalității standardizate este în continuă scădere[8]. În ceea ce privește grupul țărilor din Europa Centrală și de Est, cu „economie în curs de dezvoltare", din care face parte și România, se observă o rată mare de mortalitate prin BCV (58%), în special prin BCI și afecțiuni cerebrovasculare. În aceste țări, aflate în faza a 3-a a tranziției epidemiologice, vârsta medie la care apare BCI este mai mică decât în țările cu venit mare. Există însă diferențe majore între zone. Astfel, dacă în țări precum Cehia, Ungaria sau Polonia s-a constatat o reducere continuă a mortalității prin BCV în ultimii 30 de ani, România face parte din grupul țărilor est-europene (alături de Bulgaria și Ucraina) în care, în aceeași perioadă, aceasta a crescut progresiv [15].

SITUAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN ROMÂNIA

Pe site-ul *Organizației Mondiale a Sănătății (World Health Organization - WHO)* se găsește raportul statistic al României actualizat în luna ianuarie 2015, care prezintă principalele cauze de decese în anul 2012 și ponderea DALY datorați unui grup larg de boli.

De asemenea, parametrii și datele epidemiologice ale BCV din țara noastră rezidă în câteva studii populaționale, rapoarte epidemiologice și baze de informații.

Principalele surse de informație sunt:

- Raportul asupra politicilor existente și a capacităților pentru prevenția și controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancerul, realizat în anul 2006 de OMS și Ministerul Sănătății Publice
- Registrul național RO-STEMI
- Studiile SEPHAR șI SEPHAR II
- Studiul Urziceni
- Studiul Cardio-Zone
- Studiul Multicentric Român pentru Sindrom Metabolic (ROMES)
- Registrul Român de Insuficiență Cardiacă Acută (RO-AHFS)
- Registrul Român de Trombembolism Pulmonar (RO-TEP)
- Analiza raportării cazurilor DRG la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Raportul asupra politicilor existente și a capacităților pentru prevenția și controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancer[16]

A fost realizat în cadrul Contractului Bianual de Colaborare 2006-2007 dintre Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Ministerul Sănătății din România (MSR) și s-a axat pe bolile netransmisibile ca o prioritate a politicii de sănătate din țara noastră.

Date raportate:

Structura deceselor după cauză. Proporția deceselor cauzate prin boli cardiovasculare a

ocupat detaşat primul loc (62% din totalul deceselor), devansând cu mult alte cauze, cum ar fi - tumorile (17,6%), afecţiunile tubului digestiv *(5,5%),* afecţiunile aparatului respirator (4,9%), accidentele, leziunile, intoxicaţiile şi traumatismele (4,9%).

Rata standardizată de mortalitate prin BCV, la toate vârstele: România se situează printre ţările europene cu valori crescute, cu o valoare de 2,5 ori mai mare decât valoarea medie pentru ţările UE.

Decesele evitabile prin măsuri de prevenţie primară: BCV ocupă locul doi la bărbaţi (după cancerele traheobronşice) şi locul întâi la femei.

Decesul prematur. BCV s-au situat pe locul doi atât la femei (după tumorile maligne), cât şi la bărbaţi (după accidente).

DALY BCV au ocupat locul principal în ceea ce priveşte povara bolii, prin 60 DALY la IOOO locuitori, devansând celelalte cauze.

Prevalenţa. BCV ocupă, de asemenea, primul loc, cu peste 37 de cazuri la 100 de persoane examinate în peste 15 ani, devansând bolile digestive, reumatismale, endocrine şi de nutriţie; astfel, se estimează că în România există circa 7 milioane de persoane cu afecţiuni cardiovasculare.

Incidenţa. BCI a fost de 256,4/100.000 locuitori în 2004; incidenţa bolii cerebrovasculare în România a fost de 108/100.000 locuitori în 2004.

Morbiditatea la cei spitalizaţi. BCV ocupă locul doi (13,3%), după afecţiunile respiratorii (14,3%).

Concluziile Raportului OMS/MSR din 2006/2007 arată că bolile netransmisibile reprezintă circa 81 % din povara bolii în România; dintre acestea, BCV constituie detaşat cauza principală de mortalitate în România (62% din cazurile de deces). Mortalitatea prin BCV şi boli cerebrovasculare este în creştere. Rata standardizată de mortalitate prin BCV şi boli cerebrovasculare se situează mult deasupra mediei europene.

Raportul Registrului Român pentru Infarctul Miocardic Acut cu Supradenivelare de Segment ST (RO- STEMI)24

Registrul s-a derulat în perioada 1997-2009, în mai multe clinici de cardiologie din România, cu o reprezentativitate adecvată din punct de vedere teritorial. Au fost înrolaţi 19.51 O pacienţi, iar principalele date rezultate cu interes epidemiologic în ceea ce priveşte IMA în România sunt următoarele:

Vârsta şi sexul. Vârsta medie la debutul IMA a fost de 63 ± 12 ani, cu o mediană de 63 de ani; 68,5% din subiecţi au fost de sex masculin, 31,4% de sex feminin; media de vârstă în subgrupul de sex feminin a fost cu 6 ani superioară celei din subgrupul masculin; în cursul celor 12 ani de înregistrare, s-a constatat o creştere progresivă a vârstei medii de înrolare de la 60 ani (1997) la 63 ani (2008), aceasta fiind consecinţa creşterii mediei vârstei în subgrupul de bărbaţi (de la 57 la 60 ani), în timp ce media vârstei în subgrupul de femei a rămas constantă (67- 69 ani).

Factorii de risc coronarian. S-a constatat preponderenţa HTA (52,3%) şi a tabagismului (47, I%), urmate de dislipidemie (39,4%), obezitate (22,04%) şi diabet zaharat (21,9%) (Figura 2). De remarcat menţinerea, relativ constantă, a incidenţei HTA între 50-53%, a diabetului zaharat şi a obezităţii în jurul valorii de 20%, precum şi a dislipidemiei în jurul lui 40%. Tabagismul a înregistrat o tendinţă de diminuare în anii 2004-2009, după o menţinere constantă în dreptul valorii de 50% în ceilalţi ani.

Mortalitatea. Mortalitatea globală anuală în cazul pacienţilor RO-STEMI a fost de 11,79%;

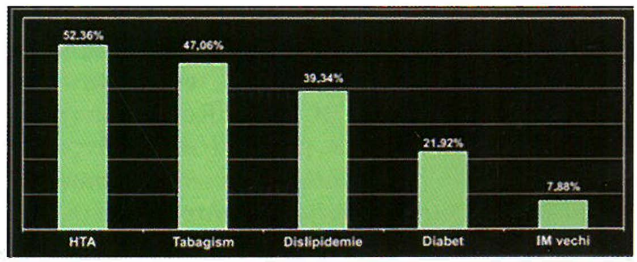


Figura 2. - Distribuţia factorilor de risc cardiovascular la pacienţii înrol,Ui în RO-STEMI [17].

bral. O nouă inițiativă globală - Resolve to Save Lives - va da un impuls nou acestor eforturi [1].

SITUAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN EUROPA

Conform celor mai recente date disponibile, BCV produc peste 4 milioane de decese anual în Europa, reprezentând 45% din totalul deceselor. BCI și boala cerebrovasculară au fost cele mai frecvente cauze ale deceselor CV, reprezentând 1,8 milioane și, respectiv, 1 milion de decese. Numărul de decese provocate de BCV este mai mare la femei (2,2 milioane) decât la bărbați (1,8 milioane), el reprezentând 49% din totalul deceselor la femei și 40% din totalul deceselor la bărbați. Cu un număr similar de bărbați și femei care mor de BCI, aceste diferențe de sex apar din cauza unui număr mai mare de femei care mor din cauza bolilor cerebrovasculare și a altor boli cardiovasculare [14].

În cazul țărilor Europei de Vest, tendința mortalității standardizate este în continuă scădere [8]. În ceea ce privește grupul țărilor din Europa Centrală și de Est, cu „economie în curs de dezvoltare", din care face parte și România, se observă o rată mare de mortalitate prin BCV (58%), în special prin BCI și afecțiuni cerebrovasculare. În aceste țări, aflate în faza a 3-a a tranziției epidemiologice, vârsta medie la care apare BCI este mai mică decât în țările cu venit mare. Există însă diferențe majore între zone. Astfel, dacă în țări precum Cehia, Ungaria sau Polonia s-a constatat o reducere continuă a mortalității prin BCV în ultimii 30 de ani, România face parte din grupul țărilor est-europene (alături de Bulgaria și Ucraina) în care, în aceeași perioadă, aceasta a crescut progresiv [15].

SITUAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN ROMÂNIA

Pe site-ul *Organizației Mondiale a Sănătății (World Health Organization - WHO)* se găsește raportul statistic al României actualizat în luna ianuarie 2015, care prezintă principalele cauze de deces în anul 2012 și ponderea DALY datorați unui grup larg de boli.

De asemenea, parametrii și datele epidemiologice ale BCV din țara noastră rezidă în câteva studii populaționale, rapoarte epidemiologice și baze de informații.

Principalele surse de informație sunt:

- Raportul asupra politicilor existente și a capacităților pentru prevenția și controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancerul, realizat în anul 2006 de OMS și Ministerul Sănătății Publice
- Registrul național RO-STEMI
- Studiile SEPHAR șI SEPHAR II
- Studiul Urziceni
- Studiul Cardio-Zone
- Studiul Multicentric Român pentru Sindrom Metabolic (ROMES)
- Registrul Român de Insuficiență Cardiacă Acută (RO-AHFS)
- Registrul Român de Trombembolism Pulmonar (RO-TEP)
- Analiza raportării cazurilor DRG la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Raportul asupra politicilor existente și a capacităților pentru prevenția și controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancer/I [6].

A fost realizat în cadrul Contractului Bianual de Colaborare 2006-2007 dintre Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Ministerul Sănătății din România **(MSR)** și s-a axat pe bolile netransmisibile ca o prioritate a politicii de sănătate din țara noastră.

Date raportate:

Structura deceselor după cauză. Proporția deceselor cauzate prin boli cardiovasculare a

ocupat detaşat primul loc (62% din totalul deceselor), devansând cu mult alte cauze, cum ar fi - tumorile (17,6%), afecţiunile tubului digestiv *(5,5%),* afecţiunile aparatului respirator (4,9%), accidentele, leziunile, intoxicaţiile şi traumatismele (4,9%).

Rata standardizată de mortalitate prin BCV, la toate vârstele: România se situează printre ţările europene cu valori crescute, cu o valoare de 2,5 ori mai mare decât valoarea medie pentru ţările UE.

Decesele evitabile prin măsuri de prevenţie primară: BCV ocupă locul doi la bărbaţi (după cancerele traheobronşice) şi locul întâi la femei.

Decesul prematur. BCV s-au situat pe locul doi atât la femei (după tumorile maligne), cât şi la bărbaţi (după accidente).

DALY. BCV au ocupat locul principal în ceea ce priveşte povara bolii, prin 60 DALY la 1000 locuitori, devansând celelalte cauze.

Prevalenţa. BCV ocupă, de asemenea, primul loc, cu peste 37 de cazuri la 100 de persoane examinate în peste 15 ani, devansând bolile digestive, reumatismale, endocrine şi de nutriţie; astfel, se estimează că în România există circa 7 milioane de persoane cu afecţiuni cardiovasculare.

Incidenţa. BCI a fost de 256,4/100.000 locuitori în 2004; incidenţa bolii cerebrovasculare în România a fost de 108/100.000 locuitori în 2004.

Morbiditatea la cei spitalizaţi. BCV ocupă locul doi (13,3%), după afecţiunile respiratorii (14,3%).

Concluziile Raportului OMSIMSR din 2006/2007 arată că bolile netransmisibile reprezintă circa 81 % din povara bolii în România; dintre acestea, BCV constituie detaşat cauza principală de mortalitate în România (62% din cazurile de deces). Mortalitatea prin BCV şi boli cerebrovasculare este în creştere. Rata standardizată de mortalitate prin BCV şi boli cerebrovasculare se situează mult deasupra mediei europene.

Raportul Registrului Român pentru Infarctul Miocardic Acut cu Supradenivelare de Segment ST (RO- STEMIJ24

Registrul s-a derulat în perioada 1997-2009, în mai multe clinici de cardiologie din România, cu o reprezentativitate adecvată din punct de vedere teritorial. Au fost înrolaţi 19.510 pacienţi, iar principalele date rezultate cu interes epidemiologic în ceea ce priveşte IMA în România sunt următoarele: .

Vârsta şi sexul. Vârsta medie la debutul IMA a fost de 63 ± 12 ani, cu o mediană de 63 de ani; 68,5% din subiecţi au fost de sex masculin, 31,4% de sex feminin; media de vârstă în subgrupul de sex feminin a fost cu 6 ani superioară celei din subgrupul masculin; în cursul celor 12 ani de înregistrare, s-a constatat o creştere progresivă a vârstei medii de înrolare de la 60 ani (1997) la 63 ani (2008), aceasta fiind consecinţa creşterii mediei vârstei în subgrupul de bărbaţi (de la 57 la 60 ani), în timp ce media vârstei în subgrupul de femei a rămas constantă (67- 69 ani).

Factorii de risc coronarian. S-a constatat preponderenţa HTA (52,3%) şi a tabagismului (47,1%), urmate de dislipidemie (39,4%), obezitate (22,04%) şi diabet zaharat (21,9%) (Figura 2). De remarcat menţinerea, relativ constantă, a incidenţei HTA între 50-53%, a diabetului zaharat şi a obezităţii în jurul valorii de 20%, precum şi a dislipidemiei în jurul lui 40%. Tabagismul a înregistrat o tendinţă de diminuare în anii 2004-2009, după o menţinere constantă în dreptul valorii de 50% în ceilalţi ani.

Mortalitatea. Mortalitatea globală anuală în cazul pacienţilor RO-STEMI a fost de 11,79%;

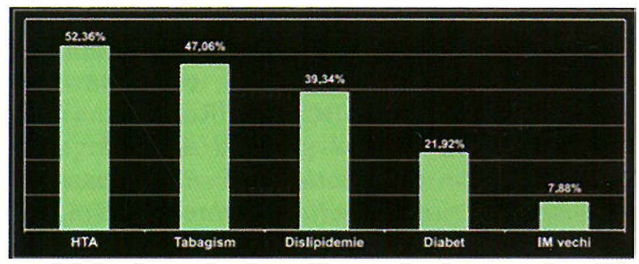
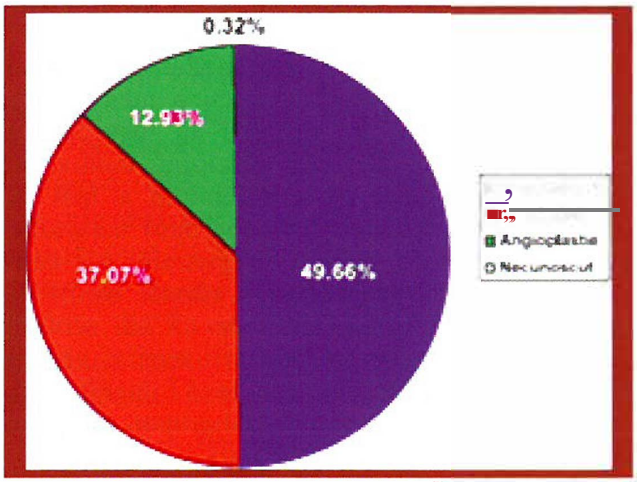


Figura 2. - Distribuţia factorilor de risc cardiovascular la pacienţii înrolaţi în RO-STEMI [17].

de menţionat că 50% dintre pacienţi au fost trataţi convenţional, 37, 1% prin tromboliză şi doar 12,9% intervenţional (Figura 3).

Autorii au raportat o rată redusă de utilizare a medicaţiei specifice în STEMI, inclusiv tromboliză. În România, mortalitatea intraspitalicească în STEMI este de 11,8%, mult mai mare decât cea raportată în *Euro Heart Survey* (<7%) sau în Registrul Naţional de Infarct Miocardic al SUA (<6%). Altă diferenţă semnificativă faţă de rezultatele unor registre internaţionale *(Euro Heart Survey* - EHS I şi II, *Global Registry of Acute Coronary Events* - GRACE) s-a constatat în ceea ce priveşte timpul mediu scurs de la debutul simptomelor revelatoare de IMA şi momentul internării: 235 minute la pacienţii RO-STEMI, cu 25 de minute mai mare decât în cazul pacienţilor din EHS I şi cu 65 minute peste faţă de cei din EHS II. S-a concluzionat că tratamentul inadecvat al STEMI contribuie atât la mortalitatea intraspitalicească crescută, cât şi la mortalitatea globală prin BCI din România.



!Figura 3. - Tratamentul aplicat în infarctul miocardic acut [17].

Studiile SEPHAR I şi SEPHAR n [18]

(Study for Evaluation of Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk in the Adult Population in Romania)

Este primul studiu epidemiologic naţional care a avut ca scop determinarea prevalenţei HTA şi a unor factori de risc cardiovasculari (FRCV) în rândul populaţiei adulte. Studiul s-a desfăşurat în perioada februarie-noiembrie 2005.

Rezultate: (a) 40% din populaţia adultă a României suferă de HTA şi doar 1/5 din aceşti pacienţi respectă întocmai tratamentul şi îşi controlează tensiunea arterială; (b) riscul cardiovascular pentru complicaţii cardiace acute la 10 ani în populaţia adultă a României este de 3,5%; (c) doar una din două persoane adulte ştie ce valori tensionale are şi cunoaşte complicaţiile HTA [18].

După cum rezultatele studiului SEPHAR I o indică, hipertensiunea arterială reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în România datorită prevalenţei crescute la populaţia adultă. De aceea, coordonatorii studiului *SEPHAR* au propus iniţierea unui nou studiu epidemiologic, SEPHAR II, cu obiectivul evaluării prevalenţei FRCV în populaţia adultă a României şi a tendinţei evolutive a acestora în perioada 2005-2012. Studiul SEPHAR II este un studiu naţional transversal desfăşurat pe un eşantion reprezentativ pentru populaţia României în perioada 15 octombrie 2011 - 15 martie 2012. Au fost incluşi 1975 de subiecţi cu vârste între 18 şi 80 de ani (52,6% femei). Toţi pacienţii au fost evaluaţi prin intermediul unui chestionar (date socio-demografice, factori de risc şi istoric medical). De asemenea, tuturor subiecţilor li s-a măsurat tensiunea arterială şi li s-au recoltat analize de laborator.

Rezultate: a) Prevalenţa hipertensiunii a fost de 40, 1% şi a crescut direct proporţional cu vârsta, fiind mai mare la femei decât la bărbaţi doar în zonele rurale; b) Deşi peste jumătate (59, 1%) dintre pacienţii hipertensivi sunt trataţi, controlul tensiunii arteriale a fost consemnat doar în 25% din cazuri; c) Cea mai mare prevalenţă a HTA a fost înregistrată în regiunea de sud a ţării, comparativ cu celelalte 7 regiuni [18].

Studiul „Urziceni"

Studiul „Urziceni"26 a avut ca scop evaluarea FRCV într-o localitate din România reprezentativă din punct de vedere demografic,

incluzând un număr de 5893 subiecţi (2001-2005). Rezultatele au arătat o prevalenţă mare a FRCV în populaţia >25 ani, după cum urmează: (a) HTA (TA >140/90 mmHg) - 57,7% (locul 3 în Europa); (b) Dislipidemie (Colesterol total >200 mg/dl) - 22,6%; (c) Fumat - 22,1%; (d) Sindrom metabolic - 17%; (e) Diabet zaharat - 10,7%. Obezitatea şi sedentarismul s-au observat, de asemenea, în proporţii crescute. Chiar şi în rândul populaţiei <25 ani s-a observat o prevalenţă crescută a FRCV, în special în ceea ce priveşte fumatul şi sedentarismul.

Studiul Cardio-Zone

Este un studiu naţional[20] de evaluare a prevalenţei FRCV la pacienţii medicilor de familie din România, divizată în 8 Euroregiuni (Bucureşti, Muntenia, Oltenia, Banat, Crişana, Transilvania, Moldova şi Dobrogea) şi s-a realizat în anul 2007.

Prevalenţa FRCV a fost: HTA - 39, 1%, DZ - 11,8%, hipercolesterolemie - 31,4%, fumat - 21, 7%, obezitate - 26,3%. Nu s-au sesizat diferenţe considerabile între regiuni, cu excepţia Banatului, unde prevalenţele obezităţii şi HTA au fost mai ridicate (38,3%, respectiv 42,7%) şi a Munteniei, unde prevalenţa DZ a fost mai mare (22,6%). Prevalenţa anginei pectorale şi cea a istoricului de accident vascular a fost mai ridicată la diabetici decât la non-diabetici (33,2% versus 11,5%, respectiv 9,3% versus 2,5%). În ciuda tratamentului, controlul adecvat al tensiunii arteriale, glicemiei şi colesterolemiei s-a obţinut la doar 22,3% din pacienţii cu HTA, 19,6% din cei cu DZ şi 39% din cei cu hipercolesterolemie. Concluziile au fost: prevalenţa generală a BCV şi FRCV în România este crescută şi nu există diferenţe semnificative între cele 8 Euroregiuni. La nivelul medicului de familie, controlul FRCV este inadecvat.

Studiul Multicentric Român pentru Sindrom Metabolic (ROMES)

Sindromul metabolic **(SMB)** este o entitate cu o prevalenţă în continuă creştere în lumea modernă. Scopul principal al studiului a fost determinarea prevalenţei SMB într-o populaţie selectată, fiind incluşi 1176 pacienţi din 15 secţii de cardiologie[21].

Pentru includere s-au utilizat atât criteriile NCEP-ATP-m (the 3th Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults), cât şi cele ale IDF (lnternational Diabetes Federation), care nu au arătat diferenţe mari: prevalenţa SMB a fost de 40,6% şi, respectiv, de 44,2%, cu o preponderenţă a sexului feminin.

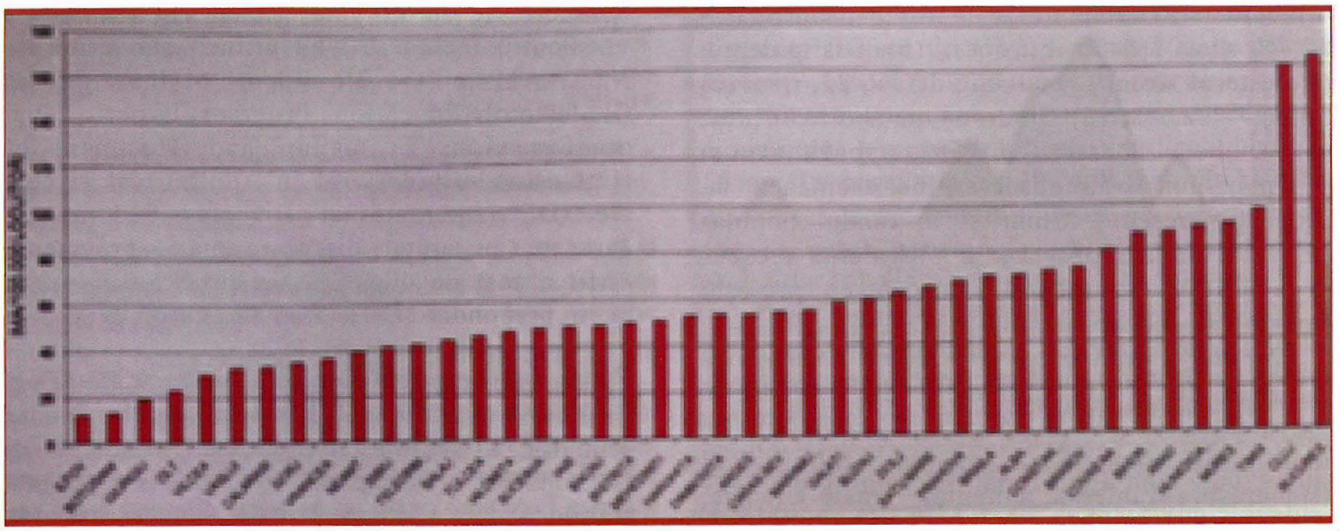
Prevalenţa SMB şi a obezităţii abdominale s-a dovedit a fi crescută în populaţia cu FRCV. Prevalenţa este mai mare în rândul femeilor. Riscul relativ de BCI asociat cu SMB a fost semnificativ doar în cazul anginei stabile.

Registrul Român de lnsuficienJă Cardiacă Acută (RO-AHFS)

Registrul Român de Insuficienţă Cardiacă Acută[22] este un studiu prospectiv, naţional, multicentric (13 clinici de cardiologie) ce s-a derulat pe parcursul a 12 luni, cu scopul de a evalua epidemiologia, prezentarea clinică şi atitudinea terapeutică în rândul pacienţilor spitalizaţi cu simptome de insuficienţă cardiacă acută (ICA), precum şi evoluţia acestora. Au fost înrolaţi 3224 de pacienţi consecutivi cu diagnosticul de insuficienţă cardiacă acută (vârsta medie 69 ± 12 ani, 56% bărbaţi). Aproximativ 12% dintre pacienţi au prezentat IC de novo, 83% IC agravată şi 5% IC în stadiu final. Fracţia de ejecţie ventriculară stângă medie a fost 38 ± 12%. Deşi procentajul pacienţilor trataţi cu antagonişti neuro-hormonali a crescut de la internare la externare, la externare doar 56% au primit tratament beta-blocant, 66% IECA sau sartani şi doar 54% antagonişti ai receptorilor de aldosteron. Mortalitatea intraspitalicească de orice cauză a fost de 7. 7%. Factorii de risc ce s-au corelat independent cu mortalitatea intraspitalicească de orice cauză au fost reprezentaţi de: vârsta înaintată, suportul inotrop pozitiv, aritmiile ven-

triculare maligne şi valoarea crescută a ureei nitrogen. Tratamentul cu beta-blocante s-a dovedit a avea un efect protector.

Incidenţa medie raportată a fost de 75,6 cazuri de IMA la I00.000 locuitori în 2008 (Figura 4)3.



;Figura 4. - Distribuţia pe judeţe a cazurilor de IMA raportate în 20083.

Mortalitatea intraspitalicească de orice cauză a pacienţilor cu ICA în România este mai mare decât cea raportată în *Euro Heart Failure Survey* II (7,7% *versus* 6,7%)22_

Registrul naţional de Trombembolism Pulmonar (RO-TEP)

Registrul naţional de trombembolism pulmonar (TEP)23 a înrolat 361 de pacienţi consecutivi între ianuarie 2009 şi decembrie 2012 (vârsta medie 64 ± 15 ani, 51,5% femei, scor Wells 5 ± 2, scor Geneva 8 ± 4). Aproximativ 13% dintre pacienţii cu TEP s-au prezentat cu insuficienţă cardiacă acută (ICA), aceştia fiind mai vârstnici (p = 0,006), cu implicarea mai frecventă a trunchiului arterei pulmonare (p = 0,012), cu un scor de severitate PESI mai mare (p = 0,001), cu valori mai mari ale BNP-ului (p = 0,019), precum şi cu disfuncţie sistolică de ventricul drept mai importantă la internare (p = 0,016). Pacienţii cu ICA au fost mai frecvent trombolizaţi (32,6% *versus* 17,5%, p = 0,043).

Situaţia cazurilor de JMA raportate de către spitale la Casa Naţională de Asigurări de Sănătate în anul 2008

Analiza datelor a arătat o distribuţie multifazică a incidenţei IMA (faţă de o distribuţie gaussiană normală) care permite distingerea a 4 zone (Figura 5).

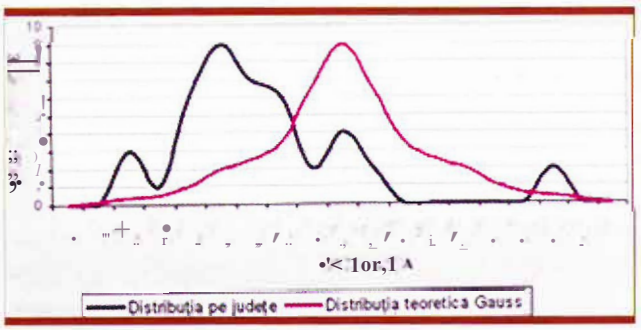


Figura 5. - Distribuţia incidenţei IMA pe număr de judeţe raportată în 2008[3].

Aceste 4 zone distincte din punct de vedere al incidenţei IMA prezintă particularităţi geografice şi administrative:

Zona I: incidenţă foarte mică (< 20/100.000 locuitori) - 3 judeţe - Ilfov, Giurgiu şi Botoşani şi se situează la distanţă mai mică şi acces mai rapid către un spital cu department de intervenţional din afara judeţului decât faţă

de spitalul judeţean (Bucureşti în cazul primelor două, laşi-ul în cazul Botoşanului).

Zona li: incidenţa medie (20-80/100.000 locuitori/an) - majoritatea judeţelor (3 I din 42; 72%). Incidenţa medie este apropiată incidenţei globale (circa 65/100.000 locuitori/an). În majoritate, aceste judeţe nu au facilităţi de angioplastie pentru IMA. Situaţia acestor zone reflectă lipsa generală de acces a pacienţilor cu IMA la tratamentul intervenţional de revascularizare prin angioplastie în România.

Zona III: incidenţă mare (incidenţă medie circa 90/100.000 locuitori) - 6 judeţe cu o incidenţă peste media globală (91/100.000 locuitori), cu o aglomerare în zona de vest a ţării (Timiş, Bihor, Arad, Hunedoara). O treime din judeţele respective au facilităţi de angioplastie primară.

Zona IV incidenţă foarte mare (> 160 cazuri IMA/100.000 locuitori/an) - două judeţe (Cluj şi Bucureşti). Incidenţa IMA este de peste 2 ori media pe ţară. Aceste judeţe dispun de mai mult de 2 centre de cateterism şi au o adresabilitate foarte mare din judeţele limitrofe, fiind şi cu centre universitare.

Astfel, se estimează că în România există circa 2,8 milioane de persoane cu BCI. Această prevalenţă extrem de mare este răspunzătoare de mortalitatea prin BCV, în principal prin IMA. Statistica DRG în anul 2008 privind cazurile de IMA (cazuri cu unul din primele 2 diagnostice corespunzătoare codului de IMA transmural) a raportat 14382 cazuri în România.

Prin analiza datelor raportate, se constată că bolile CV constituie o problemă majoră de sănătate pe întregul glob, fiind responsabile de peste 30% din cauzele de deces şi ocupând primul loc faţă de alte cauze, conform estimărilor OMS.

România ocupă prima poziţie în Europa în ceea ce priveşte mortalitatea standardizată prin BCV. IMA constituie cauza principală de deces prin BCI.

Situaţia dramatică a poverii bolilor cardiovasculare în România se poate ameliora prin intervenţia activă a programelor guvernamentale de prevenţie a FRCV, cât şi prin dezvoltarea numărului şi activităţii centrelor de tratament invaziv al complicaţiilor BCI - în special IMA.

Nu se ştie cum vor evolua bolile cardiovasculare după pandemia cu covid.

Bolile cardiovasculare rămân o problemă globală importantă. Schimbarea economică şi socială într-o lume postindustrială cu globalizare alertă reprezintă o provocare semnificativă pentru economiile cu venituri mici/medii comparativ cu cele cu venituri crescute. Deşi rata bolilor CV ajustate la vârstă s-a diminuat în ţările cu venituri crescute şi unele cu venituri mici/medii, numărul supravieţuitorilor BCV este în continuă creştere datorită îmbătrânirii populaţionale şi îmbunătăţirilor ratei fatalităţii în cazul evenimentelor acute.

Dintr-o perspectivă globală, rata schimbărilor referitoare la povara globală a BCV este accelerată, reflectând modificările din economiile ţărilor cu venituri mici şi mijlocii, care reprezintă 85% din populaţia globului. Această epidemie prevenibilă va avea consecinţe substanţiale la multiple niveluri: mortalitate şi morbiditate individuală, suferinţă familială şi costuri economice imense - atât cele directe rezultate din diagnostic şi tratament, cât şi cele indirecte - din pierderea productivităţii9.

Anumiţi factori de risc CV (fumatul, dieta, sedentarismul) sunt influenţaţi de domenii conexe celui sanitar, cum ar fi - educaţia, finanţele, transportul, agricultura, cel alimentar, de comerţ, mediu şi planificare urbană. Prevenţia şi controlul BCV necesită politici cu răspuns coerent în rândul acestor sectoare. Ministerul Sănătăţii are sarcina dificilă de a oferi ghidaj în această direcţie. Este esenţială conştientizarea legăturii dintre sănătate, economie şi ţelurile sociale din societatea modernă. Sunt necesare strategii pentru a sprijini politicile integrate. Sănătatea trebuie privită ca un scop comun pentru toate departamentele guverna-

mentale implicate prin acţiuni intersectoriale inovative.

BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. Cardiovascular disease, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/.
2. Ramachandra S, Benjamin J, Sullivan M. The Burden of increasing worldwide cardiovascular disease. In: *The Heart - Hurt's.* 2008, pp. 17-40.
3. Şcoala Naţională de Sănătate Publică şi Management Sanitar, Cardiologie SR de. *Date raportate prin sistemul DRG la Casa Naţională de Asigurări de Sănătate România în 2008.*
4. Catapano AL, Chairperson EAS, Ireland IO, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European. 2012; 1769-1818.
5. Carmen Ginghină. *Mic Tratat de Cardiologie.* 2nd ed. Editura Academiei Române, 2017.
6. Băicuş C. *Dicţionar de epidemiologie clinică şi medicină bazată pe dovezi.* Bucureşti: Editura Medicală, 200 I.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups în 1990 and 2010: a systematic analysis for the Globa] Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128.
8. Mann DL, Zipes OP, Libby P, et al. Global Burden of Cardiovascular Disease. ln: *Braunwald's Heart Disease.* Saunders, 2014, p. 2040.
9. Zipes D, Peter L, Robert B, et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Elsevier, 2018.
10. Lopez AD, Disease Control Priorities Project. *Global burden of disease and risk factors.* Oxford University Press, 2006.
11. Jamison D, Bregman J, Measham A. *Disease Control Priorities in Developing Countries.* Oxford University Press, 2006.
12. Chobanian A V., Bakris OL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood. JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560.
13. Ghaffar A, Reddy KS, Singhi M. Burden of non-communicable diseases in South Asia. *BMJ* 2004; 328: 807-10.
14. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiologica! update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232-3245.
15. WHO I World Health Statistics 2015. *WHO,* http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/ (2016, accessed 5 November 2018).
16. Marcu A, Galan A. *Raportul asupra politicilor existente şi a capacităţilor pentru prevenţia şi controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancerul: Contractul Bianual de Colaborare 2006-2007 dintre Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi Ministerul Sănătăţii Publ.*
17. Tatu-Chiţoiu G. *RO-STEMI - Primul registru român pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.* 20 IQ
18. Dorobantu M Darabont R, Bădilă E. *Studiul SEPHAR, - St diu de P eva/enţă a Hipertensiunii Arteriale şi evaluare a riscului cardiovascular în România.* 2006.
19. Apetrei E, Kulcsar I, Stănescu R, et al. *Studiul Urziceni - Studiu populaţional prospectiv de screening al factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare.* 2008.
20. Cinteză M, Pană B, Cochino E, et al. *Maedica-a Journal of Clinica/ Medicine Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Romania cardio-zone national study* Independent researcher,* http://www.maedica.ro/articles/2007/2007_Vol2(5)_No4/2007_Vol2(5)_No4_pg277-288.pdf (2007, accessed 5 November 2018).
21. Matei C, Pop I, Jurcuţ R, et al. Romanian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome-ROMES. *Hellenic J Cardio!;* 49: 303-9.
22. Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, et al. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) Registry. *Am Heart J* 2011; 162: 142-153.el.
23. Petriş O, Tatu-Chiţoiu G, Nechita A. Pulmonary embolism with and without acute heart failure: what makes the difference? Data from Romanian registry for pulmonary trombembolism (RO-TEP). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 854.